

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Besremi 250 mikrograma/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Besremi 500 mikrograma/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Besremi 250 mikrograma/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica od 0,5 ml otopine sadrži 250 mikrograma ropeginterferona alfa-2b mjereno na bazi proteina što odgovara 500 mikrograma/ml.

Besremi 500 mikrograma/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica od 0,5 ml otopine sadrži 500 mikrograma ropeginterferona alfa-2b mjereno na bazi proteina što odgovara 1000 mikrograma/ml.

Jačina se odnosi na kvantitativni sadržaj interferon alfa-2b dijela ropeginterferona alfa-2b, dakle bez pegilacije.

Ropeginterferon alfa-2b je kovalentni konjugat proteina interferon alfa-2b, proizvedenog u stanicama bakterije *Escherichia coli* tehnologijom rekombinantne DNA, i metoksipolietilenglikola (mPEG).

Potentnost ovog lijeka ne smije se uspoređivati s drugim pegiliranim ili nepegiliranim proteinom iste terapijske skupine (vidjeti dio 5.1).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna napunjena brizgalica sadrži 10 mg benzilnog alkohola i 0,05 mg polisorbata 80 po ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (injekcija).

Bistra, bezbojna do blijedožuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Besremi je indiciran kao monoterapija u odraslih za liječenje policitemije vere bez simptomatske splenomegalije.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika iskusnog u liječenju bolesti.

Doziranje

Faza titracije

Doza se titrira individualno za svakog bolesnika s preporučenom početnom dozom od 100 mikrograma (ili 50 mikrograma u bolesnika koji su podvrgnuti drugoj citoreduktivnoj terapiji).

Dozu treba postupno povećavati za 50 mikrograma svaka dva tjedna (istodobno, drugu citoreduktivnu terapiju treba postupno smanjivati prema potrebi) dok se ne postigne stabilizacija hematoloških parametara (hematokrit < 45 %, trombociti < $400 \times 10^9/l$ i leukociti < $10 \times 10^9/l$). Maksimalna preporučena pojedinačna doza je 500 mikrograma injicirana svaka 2 tjedna. Flebotomija može biti potrebna kao terapija spasa (engl. *rescue treatment*) za normalizaciju hiperviskoznosti krvi.

Faza održavanja

Dozu pri kojoj je postignuta stabilizacija hematoloških parametara treba održavati s dvotjednim intervalom primjene barem 1,5 godinu. Nakon toga dozu se može prilagoditi i/ili produljiti interval primjene do svaka 4 tjedna, kako je već prikladno za bolesnika.

Ako se tijekom terapije razviju štetni događaji, primijenjenu dozu treba smanjiti ili privremeno prekinuti liječenje dok se štetni događaji ne povuku. Nadalje, ponovno liječenje treba započeti s dozom nižom od doze koja je uzrokovala štetne događaje.

Ako se uoči porast u hematološkim parametrima (hematokrit, trombociti, leukociti), dozu i/ili interval doziranja treba prilagoditi pojedinačnom bolesniku.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s kompenziranom cirozom (tj. Child-Pugh stadij A), drugi lijek s pegiliranim interferonom alfa (pegilirani interferon alfa-2a) pokazao se sigurnim. Nije potrebna prilagodba doze ropeginterferona alfa-2b u odraslih bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre.

Primjena interferona alfa nije procijenjena u bolesnika s dekompenziranom cirozom jetre (tj. Child-Pugh stadij B ili C) te je kontraindicirana u tih bolesnika (vidjeti dio 4.3).

Povišene razine jetrenih enzima uočene su u bolesnika liječenih ropeginterferonom alfa-2b. Kada je porast u razinama jetrenih enzima progresivan i perzistentan, dozu treba smanjiti. Ako je porast u razinama jetrenih enzima progresivan i klinički značajan unatoč redukciji doze ili ako postoji dokaz jetrene dekompenzacije, terapiju treba prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetički profil drugih lijekova koji sadrže interferon alfa (pegilirani interferon alfa-2a te pegilirani interferon alfa-2b) procijenjen je u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Nije potrebna prilagodba doze ropeginterferona alfa-2b u odraslih bolesnika s blagim (GFR 60 – 89 ml/min) ili umjerenim oštećenjem (GFR 30 – 59 ml/min) funkcije bubrega. Reducirana početna doza ropeginterferona alfa-2b od 50 mikrograma preporučuje se u bolesnika s teškim (GFR 15 – 29 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega. Ropeginterferon alfa-2b je kontraindiciran u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega (GFR < 15 ml/min) (vidjeti dio 4.3).

Starije osobe

Prilagodbe u preporučenoj dozi ropeginterferona alfa-2b nisu potrebne kada se počinje s terapijom u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Pretili ili pothranjeni bolesnici

Farmakokinetički profil ropeginterferona alfa-2b nije utvrđen u pretilih i pothranjenih bolesnika. Ne može se dati preporuka za prilagodbu doze ropeginterferona alfa-2b u tih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Besremi u djece i adolescenata nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka (vidjeti dio 4.4).

Rasa

Nije potrebna prilagodba doze prema rasi (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Za supkutanu primjenu. Lijek je namijenjen za dugotrajno liječenje i može ga primjenjivati liječnik, medicinska sestra, član obitelji ili bolesnik kada je obučan u primjeni supkutanih injekcija napunjenom brizgalicom. Potrebno je pridržavati se uputa za uporabu u uputi o lijeku.

Preporučeno mjesto davanja injekcije je koža u području abdomena oko, ali ne unutar, 5 cm od pupka ili koža bedra. Ne smije se injicirati u područje u kojem je koža iritirana, crvena, s modricama, inficirana ili s ožiljcima. Brizgalica omogućuje podešavanje doze u koracima u rasponu od 50 do 250 mikrograma ili od 50 do 500 mikrograma.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Prethodna bolest štitne žlijezde, osim ako se može kontrolirati standardnim liječenjem
- Postojanje ili anamneza teških psihijatrijskih poremećaja, posebice teške depresije, suicidalne ideacije ili pokušaja samoubojstva
- Teška postojeća kardiovaskularna bolest (tj. nekontrolirana hipertenzija, kongestivno zatajenje srca ($\geq$ NYHA klase 2), ozbiljna srčana aritmija, značajna stenoza koronarne arterije, nestabilna angina) ili nedavni moždani udar ili infarkt miokarda
- Anamneza ili prisutnost autoimune bolesti
- Imunosuprimirani bolesnici s transplantatom
- Kombinacija s telbivudinom (vidjeti dio 4.5)
- Dekompenzirana ciroza jetre (Child-Pugh stadij B ili C)
- Završni stadij bubrežne bolesti (GFR < 15 ml/min)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Faza titracije doze

Preporučeno doziranje za fazu titracije ropeginterferona alfa-2b (vidjeti dio 4.2) rezultira u produljenom vremenu dostizanja individualne optimalne doze u usporedbi s hidroksikarbamidom. U kliničkom ispitivanju policitemije vere, trajanje prosječne faze individualne titracije ropeginterferona alfa-2b iznosilo je približno 3,7 mjeseci, a za hidroksikarbamid približno 2,6 mjeseci liječenja. Stoga, drugi lijekovi (npr. hidroksikarbamid) mogu biti poželjni u bolesnika za koje je potrebna rana redukcija u povišenoj razini krvnih stanica za sprječavanje tromboze i krvarenja.

Tijekom faze titracije djelotvornost u smanjenju rizika od kardiovaskularnog i tromboembolijskog događaja u osnovnoj bolesti ne može se u potpunosti ustanoviti. Bolesnike treba pomno nadzirati, posebice tijekom faze titracije; pregled kompletne krvne slike, uključujući određivanje razine hematokrita, leukocita i trombocita treba provoditi redovito također nakon utvrđivanja individualne optimalne doze. Može biti potrebna flebotomija kao terapija spasa kako bi se postigla normalizacija hiperviskoznosti krvi.

Endokrini sustav

Prije terapije ropeginterferonom alfa-2b, potrebno je svaku postojeću bolest štitnjače liječiti i kontrolirati standardnom terapijom (vidjeti dio 4.3). Bolesnicima koji razviju simptome koji ukazuju na disfunkciju štitnjače tijekom terapije ropeginterferonom alfa-2b, treba procijeniti njihove razine hormona koji stimulira štitnjaču (TSH). Ako se razine TSH mogu kontrolirati unutar normalnog raspona, terapija se može nastaviti.

Dijabetes (*diabetes mellitus*) je uočen kod terapije drugim lijekovima koji sadrže interferon alfa (vidjeti dio 4.8). Bolesnici s dijabetesom, koji se ne mogu učinkovito kontrolirati lijekovima, ne smiju započinjati terapiju ropeginterferonom alfa-2b. Bolesnici u kojih se dijabetes javi tijekom liječenja i koji se ne mogu kontrolirati lijekovima trebaju prekinuti terapiju ropeginterferonom alfa-2b.

Središnji živčani sustav (SŽS)

Učinci na SŽS, posebice depresija, bili su opaženi u nekih bolesnika liječenih ropeginterferonom alfa-2b tijekom programa kliničkog razvoja (vidjeti dio 4.8). Drugi učinci na SŽS uključujući suicidalnu ideaciju, pokušaj suicida, agresiju, bipolarni poremećaj, maniju i konfuznost uočeni su kod primjene drugih lijekova koji sadrže interferon alfa. Bolesnike treba pomno nadzirati kako bi se uočila svaka pojava simptoma psihijatrijskih poremećaja te je potrebno da nadležni liječnik razmotri terapijsko liječenje ako se pojave takvi simptomi. Ako se psihijatrijski simptomi pogoršaju, preporučuje se prekinuti terapiju ropeginterferonom alfa-2b. Ropeginterferon alfa-2b ne smije se primjenjivati u bolesnika koji trenutno ili u anamnezi imaju teške psihijatrijske poremećaje, posebice tešku depresiju, suicidalnu ideaciju ili pokušaj samoubojstva (vidjeti dio 4.3).

Kardiovaskularni sustav

Srčani događaji, uključujući kardiomiopatiju, infarkt miokarda, fibrilaciju atrijsku i koronarne ishemijske poremećaje povezani su s liječenjem interferonom alfa (vidjeti dio 4.8). Bolesnike s postojećim kardiovaskularnim poremećajima ili njihovom anamnezom treba pomno nadzirati tijekom terapije ropeginterferonom alfa-2b. Ovaj lijek je kontraindiciran u bolesnika s teškom postojećom kardiovaskularnom bolešću ili u bolesnika koji su nedavno pretrpjeli moždani udar ili infarkt miokarda (vidjeti dio 4.3).

Respiratorni sustav

Respiratorni poremećaji poput infiltracije pluća, pneumonitisa, pneumonije ili hipertenzije plućne arterije rijetko su zabilježeni u bolesnika liječenih interferonom alfa (vidjeti dio 4.8). Bolesnike koji razviju respiratorne simptome treba pomno nadzirati te ako je potrebno prekinuti primjenu ropeginterferona alfa-2b.

Sustav vida

Teški poremećaji oka kao što su retinopatija, krvarenje u mrežnici, eksudati u mrežnici, ablacija mrežnice i okluzija mrežnične arterije ili vene koja može rezultirati gubitkom vida, rijetko su prijavljeni u bolesnika liječenih interferonom alfa (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima treba pregledati oči prije i tijekom terapije ropeginterferonom alfa-2b, posebice kod onih bolesnika s retinopatijom povezanom s bolestima poput dijabetesa ili hipertenzije. U bilo kojeg bolesnika koji prijavi slabljenje ili gubitak vida ili druge simptome povezane s okom mora se odmah napraviti liječnički pregled očiju. Prekid terapije ropeginterferonom alfa-2b treba uzeti u obzir kod bolesnika u kojih dođe do pojave novog ili pogoršanja postojećeg poremećaja oka.

Akutna preosjetljivost

Ozbiljne, akutne reakcije preosjetljivosti (npr. urtikarija, angioedem, bronhokonstrikcija, anafilaksija) rijetko se uočavaju kod drugih lijekova koji sadrže interferon alfa. U tom slučaju, terapiju ropeginterferonom alfa-2b treba prekinuti te odmah započeti s odgovarajućim liječenjem. Prolazni osipi ne zahtijevaju prekid liječenja.

Jetrena funkcija

Terapija interferonom alfa povezana je s hepatotoksičnošću koja je karakterizirana potencijalno značajnim porastima razina jetrenih enzima. Zatajenje jetre u bolesnika zaraženih virusom hepatitisa C zabilježeno je kod primjene drugih lijekova koji sadrže interferon alfa (vidjeti dio 4.8).

Porasti u razinama ALT (≥ 3 puta veći od gornje granice normale), AST (≥ 3 puta veći od gornje granice normale), GGT (≥ 3 puta veći od gornje granice normale) te bilirubina (> 2 puta veći od gornje granice normale) uočeni su kod bolesnika liječenih ropeginterferonom alfa-2b. Ta su povišenja bila uglavnom prolazna i dogodila su se tijekom prve godine liječenja.

Poremećaji jetre uočeni su u bolesnika nakon dugotrajne terapije ropeginterferonom alfa-2b (vidjeti dio 4.8). Potrebno je redovito nadzirati jetrene enzime i funkciju jetre u bolesnika s dugotrajnom terapijom ropeginterferonom alfa-2b. Liječenje ropeginterferonom alfa-2b treba prekinuti kada je unatoč smanjenju doze, porast razine jetrenih enzima progresivan te klinički značajan. U bolesnika u kojih se javi dokaz dekompenzacije jetre tijekom liječenja potrebno je prekinuti terapiju ropeginterferonom alfa-2b. Ropeginterferon alfa-2b je kontraindiciran u bolesnika s dekompenziranom cirozom jetre (vidjeti dio 4.3).

Bubrežna funkcija

Bolesnike treba nadzirati neovisno o početnoj dozi ili stupnju oštećenja funkcije bubrega. Ako se bubrežna funkcija smanji tijekom liječenja, potrebno je prekinuti terapiju ropeginterferonom alfa-2b. Ropeginterferon alfa-2b je kontraindiciran u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega (vidjeti dio 4.3).

Poremećaji zubi i parodonta

Zubni i parodontni poremećaji, koji mogu dovesti do gubitka zubi, prijavljeni su kod drugih lijekova koji sadrže interferon alfa (vidjeti dio 4.8). Osim toga, suha usta mogu imati štetan učinak na zube i sluznicu usta tijekom dugotrajnog liječenja ropeginterferonom alfa-2b. Bolesnici moraju četkati zube temeljito dva puta na dan te redovito odlaziti na stomatološke preglede.

Poremećaji kože

Uporaba ropeginterferona alfa-2b povezana je s kožnim poremećajima (pruritus, alopecija, osip, eritem, psorijaza, kseroderma, akneiformni dermatitis, hiperkeratoza, hiperhidroza). U slučaju pojave ili pogoršanja kožnih poremećaja potrebno je razmotriti prekid liječenja.

Pomoćne tvari

Besremi sadrži benzilni alkohol.

Veliki volumeni trebaju se primjenjivati s oprezom i samo ako je neophodno, osobito u osoba s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega zbog rizika od akumulacije i toksičnosti (metabolička acidoza).

Besremi sadrži polisorbit 80.

Ovaj lijek sadrži 0,025 mg polisorbata 80 u svakih 0,5 ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

Besremi sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Smatra se da su enzimi koji sudjeluju u katabolizmu proteina uključeni u metabolizam ropeginterferona alfa-2b. Uključenost transportnih proteina u apsorpciju, distribuciju i eliminaciju ropeginterferona alfa-2b nije poznata. Interferon alfa je pokazao utjecaj na aktivnosti citokroma P450 (CYP) izoenzima CYP1A2 i CYP2D6.

Nisu provedena ispitivanja interakcija s ropeginterferonom alfa-2b.

Ispitivanja interakcija drugih pegiliranih interferona alfa

Istodobna primjena pegiliranog ropeginterferona alfa-2a s telbivudinom u bolesnika s hepatitisom B povećala je rizik od razvoja periferne neuropatije. Kombinirana terapija s telbivudinom i ropeginterferonom alfa-2b je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Primjena 180 mikrograma pegiliranog interferona alfa-2a jedanput na tjedan tijekom 4 tjedna u zdravih muških ispitanika nije pokazala nikakav učinak na farmakokinetičke profile mefenitoina, dapsona, deprizokina i tolbutamida, ukazujući da pegilirani interferon alfa-2a nema učinka na *in vivo* metaboličku aktivnost izoenzima (CYP) 3A4, 2C9, 2C19 i 2D6 citokroma P450. U istom ispitivanju, uočen je porast od 25 % u AUC-u teofilina (supstrat CYP1A2) pokazujući da je pegilirani interferon alfa-2a inhibitor aktivnosti CYP1A2.

Istodobna primjena pegiliranog interferona alfa-2b nije pokazala značajnu interakciju s tolbutamidom (supstrat CYP2C9), midazolamom (supstrat CYP3A4), dapsonom (supstrat N-acetiltransferaze) te je umjereno povećala izloženost kofeinu (supstrat CYP1A2) i dezipraminu (supstrat CYP2D6).

Stoga je potreban oprez kada se ropeginterferon alfa-2b uzima istodobno sa supstratima CYP1A2, posebice s onima koji imaju usku terapijsku širinu poput teofilina ili metadona. Slično tome, preporučuje se oprez sa supstratima CYP2D6 (npr. vortiksetinom, risperidonom) u kombinaciji s ropeginterferonom alfa-2b. Ropeginterferon alfa-2b može inhibirati aktivnost CYP1A2 i CYP2D6 i tako povećati koncentracije tih lijekova u krvi.

Neće biti potrebna prilagodba doze ropeginterferona alfa-2b kod istodobne primjene s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP2C9/19, CYP3A4 ili N-acetiltransferazom.

Potreban je oprez kada se ropeginterferon alfa-2b primjenjuje u kombinaciji s drugim potencijalno mijelosupresivnim/kemoterapijskim agensima.

Narkotike, hipnotike ili sedative treba primjenjivati s oprezom kada se primjenjuju istodobno s ropeginterferonom alfa-2b.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena

Žene reproduktivnog potencijala moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja ropeginterferonom alfa-2b, osim ako se ne dogovore drugačije s liječnikom.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni interferona alfa u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). S obzirom da ropeginterferon alfa-2b može imati isti učinak, Besremi se ne preporučuje tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ropeginterferon alfa-2b u majčino mlijeko. Rizik za novorođenčad/dojenčad ne može se isključiti. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Besremi, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o učinku terapije ropeginterferonom alfa-2b na plodnost žena ili muškaraca.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Besremi malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnici u kojih se javi omaglica, somnolencija ili halucinacije (vidjeti dio 4.8) tijekom terapije lijekom Besremi moraju izbjegavati upravljanje vozilima ili rad sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave su leukopenija (20,2 %), trombocitopenija (18,5 %), artralgiya (13,5 %), umor (12,4 %), povećana razina gama-glutamilttransferaze (11,2 %), bolest nalik gripi (11,2 %), mialgija (10,7 %), anemija (9,6 %), povišena razina alanin aminotransferaze (8,4 %), neutropenija (7,9 %), pireksija (7,9 %), povišena razina aspartat aminotransferaze (7,3 %), pruritus (6,8 %), bol u ekstremitetima (6,7 %), alopecija (6,7 %), glavobolja (6,2 %), proljev (5,7 %), reakcija na mjestu primjene injekcije (5,6 %), zimica (5,1 %) te omaglica (5,1 %).
Ozbiljne nuspojave su depresija (1,1 %), fibrilacija atriya (1,1 %) te akutni stresni poremećaj (0,6 %).

Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave povezane s liječenjem prijavljene su s ropeginterferonom alfa-2b u kliničkim ispitivanjima u 178 odraslih bolesnika s policitemijom verom. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti (vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	<i>često</i>	infekcija dišnog sustava, gripa, rinitis, gljivična infekcija kože
	<i>manje često</i>	oralni herpes, herpes zoster, oralna kandidijaza, sinusitis, ezofagealna kandidijaza, vulvovaginalna mikotična infekcija, hordeolum, onihomikoza
Poremećaji krvi i limfnog sustava	<i>vrlo često</i>	leukopenija, trombocitopenija
	<i>često</i>	pancitopenija, neutropenija, anemija
Poremećaji imunološkog sustava	<i>manje često</i>	sarkoidoza
	<i>vrlo rijetko</i>	idiopatska ili trombotička trombocitopenična purpura [#]
	<i>nepoznato</i>	Vogt-Koyanagi-Harada bolest [#] , reakcije akutne preosjetljivosti ^{#**}
Endokrini poremećaji	<i>često</i>	hipotiroidizam, hipertiroidizam, tiroiditis
	<i>manje često</i>	Basedowljeva bolest, dijabetes [#]
Poremećaji metabolizma i prehrane	<i>često</i>	hipertrigliceridemija, smanjeni apetit
Psihijatrijski poremećaji	<i>često</i>	depresija, agresija [#] , nesanica, tjeskoba, promijenjeno raspoloženje, nagle promjene raspoloženja, poremećaji raspoloženja
	<i>manje često</i>	pokušaj suicida [#] , suicidalna ideacija [#] , konfuzno stanje [#] , akutni stresni poremećaj, halucinacije, emocionalni distres, nervoza, noćna mora, razdražljivost
	<i>rijetko</i>	bipolarni poremećaj [#] , manija [#]
Poremećaji živčanog sustava	<i>često</i>	glavobolja, omaglica, hipoestezija, somnolencija, parestezija
	<i>manje često</i>	polineuropatija, periferna motorička neuropatija, radikulopatija, migrena, narušene mentalne sposobnosti, tremor, aura

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji oka	<i>često</i>	suhe oči
	<i>manje često</i>	krvarenje u mrežnicu [#] , eksudat u mrežnici [#] , poremećaj vida, smanjena oštrina vida, замуćeni vid, neugoda u oku, ekcemi na očnim kapcima
	<i>rijetko</i>	retinopatija [#] , optička neuropatija [#] , okluzija mrežnične arterije [#] , okluzija mrežnične vene [#]
	<i>vrlo rijetko</i>	sljepoća [#]
	<i>nepoznato</i>	ablacija mrežnice [#]
Poremećaji uha i labirinta	<i>manje često</i>	gluhoća, tinitus, vrtoglavica
Srčani poremećaji	<i>često</i>	fibrilacija atrija
	<i>manje često</i>	infarkt miokarda [#] , atrioventrikularni blok, intrakardijalni tromb, inkompeticija aortalnog zalistka, kardiovaskularni poremećaj
	<i>rijetko</i>	kardiomiopatija [#] , angina pektoris [#]
	<i>vrlo rijetko</i>	ishemija miokarda [#]
Krvožilni poremećaji	<i>često</i>	mikroangiopatija
	<i>manje često</i>	Raynaudov fenomen, hipertenzija, hematomi, navale crvenila
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	<i>često</i>	Dispneja
	<i>manje često</i>	pneumonitis, kašalj, epistaksa, iritacija grla
	<i>vrlo rijetko</i>	infiltracija pluća [#]
	<i>nepoznato</i>	plućna fibroza [#] , pneumonija [#] , plućna arterijska hipertenzija ^{#*}
Poremećaji probavnog sustava	<i>često</i>	proljevi, mučnina, bol u trbuhu, konstipacija, abdominalna distenzija, suhoća usta
	<i>manje često</i>	gastritis, poremećaj abdominalne stijenke, flatulencija, učestale stolice, odinofagija, krvarenje desni
	<i>nepoznato</i>	poremećaj zubi [#] , bolest parodonta [#]
Poremećaji jetre i žuči	<i>vrlo često</i>	povišena razina enzima gama-glutamilttransferaze
	<i>često</i>	poremećaji jetre, povišena alaninaminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza, povišena alkalna fosfataza u krvi
	<i>manje često</i>	hepatotoksičnost, toksični hepatitis, hepatomegalija, neakutna porfirija
	<i>rijetko</i>	zatajenje jetre [#]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>često</i>	pruritus, alopecija, osip, eritem, psorijaza, kseroderma, akneiformni dermatitis, hiperkeratoza, hiperhidroza, suhoća kože
	<i>manje često</i>	reakcija fotoosjetljivosti, ekfolijacija kože, distrofija noktiju
	<i>nepoznato</i>	depigmentacija kože [#]
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<i>vrlo često</i>	artralgija, mialgija
	<i>često</i>	Sjogrenov sindrom, artritis, bol u ekstremitetima, bol u mišićno-koštanom sustavu, bol u kostima, grčevi u mišićima
	<i>manje često</i>	slabost mišića, bol u vratu, bol u preponama
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<i>manje često</i>	hemoragični cistitis, dizurija, urgencija mokrenja, urinarna retencija

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	<i>manje često</i>	erektilna disfunkcija, hematospermija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<i>vrlo često</i>	bolest nalik gripi, umor
	<i>često</i>	pireksija, reakcija na mjestu primjene injekcije, astenija, zimica, pogoršanje općeg tjelesnog zdravstvenog stanja, eritem na mjestu primjene injekcije
	<i>manje često</i>	bol na mjestu primjene injekcije, pruritus na mjestu primjene injekcije, osjetljivost na promjenu vremena
	<i>nepoznato</i>	hiperpigmentacija jezika [#]
Pretrage	<i>često</i>	pozitivna antitiroidna protutijela, povišena vrijednost TSH u krvi, povišena tjelesna temperatura, pozitivan nalaz na anti-nuklearna protutijela, povišena laktat dehidrogenaza u krvi, smanjena tjelesna težina
	<i>manje često</i>	smanjen broj trombocita, povišena mokraćna kiselina u krvi, pozitivan Coombsov test

[#]Prijavljeno kao nuspojave tijekom liječenja drugim lijekovima koji sadrže interferon alfa.

*Oznaka za klasu lijekova koji sadrže interferon, vidjeti u nastavku plućnu arterijsku hipertenziju.

**npr. urtikarija, angioedem, bronhokonstrikcija ili anafilaksija.

Opis odabranih nuspojava

Najčešće nuspojave

Najčešće nuspojave (uključujući broj bolesnika, stopu incidencije, stupanj težine, potrebu za prilagodbom doze i ishod) prijavljene tijekom programa kliničkog razvoja ropeginterferona alfa-2b sažete su u tablici 1.

Tablica 1. Najčešće nuspojave tijekom liječenja ropeginterferonom alfa-2b

Nuspojava > 10 % Preporučeni pojam	N (%) (n = 178)	IR	CTCAE stupanj intenziteta ≥ 3 N (%)	Smanjen a doza N (%)	Privremeni prekid primjene lijeka N (%)	Trajni prekid primjene lijeka N (%)	Oporavak N (%)
Leukopenija	36 (20,2)	21,2	3 (8,3)	24 (66,7)	7 (19,4)	n.z.	35 (97,2)
Trombocitopenija	33 (18,5)	11,2	4 (12,1)	13 (39,4)	3 (9,1)	1 (3,0)	30 (90,9)
Artralgija	24 (13,5)	5,2	1 (4,2)	5 (20,8)	5 (20,8)	1 (4,2)	22 (91,7)
Umor	22 (12,4)	6,6	n.z.	4 (18,2)	1 (4,5)	1 (4,5)	21 (95,5)
Povišena razina enzima gama- glutamilttransferaze	20 (11,2)	7,9	7 (35,0)	9 (45,0)	5 (25,0)	n.z.	17 (85,0)
Bolest nalik gripi	20 (11,2)	4,9	n.z.	4 (20,0)	3 (15,0)	n.z.	19 (95,0)
Mialgija	19 (10,7)	3,5	n.z.	6 (31,6)	1 (5,3)	n.z.	17 (89,5)

Nisu zabilježene nuspojave CTCAE stupnja 5 (smrt) za nuspojave pod preporučenim pojmom navedenim u tablici; 1 nuspojava stupnja 4 (opasna po život ili onesposobljava) prijavljena za povišenu razinu enzima gama-glutamilttransferaze.

Kratice: CTCAE (engl. *common terminology criteria for adverse events*), zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje; n.z., nije zabilježeno; IR (engl. *incidence rate*), stopa incidencije srednje vrijednosti broja štetnih događaja na 100 bolesnika po godini; n, broj bolesnika.

N (%) broj i postotak bolesnika s navedenom nuspojavom.

Poremećaji probavnog sustava

Poremećaji probavnog sustava prijavljeni su kod drugih lijekova koji sadrže interferon alfa te su zabilježeni u 15,7 % bolesnika koji se liječe ropeginterferonom alfa-2b. Najčešći poremećaji probavnog sustava zabilježeni u ovim ispitivanjima bili su proljev (5,1 %; stopa incidencije: 2,8 događaja/100 bolesnika po godini) i mučnina (4,5 %; stopa incidencije: 1,2 [događaja/100 bolesnika po godini]).

SŽS

U programu kliničkog razvoja ropeginterferona alfa-2b dogodila su se dva slučaja ozbiljne depresije (1,1 %; stopa incidencije: 0,4 događaja/100 bolesnika po godini). Bolesnici su se u potpunosti oporavili nakon trajnog prekida primjene lijeka. Jedan bolesnik u kojeg se javio ozbiljni, akutni stresni poremećaj (0,6 %; stopa incidencije: 0,2 događaja/100 bolesnika na godinu) s umjerenim intenzitetom u potpunosti se je oporavio nakon smanjenja doze ropeginterferona alfa-2b. Učinci na SŽS, uključujući pokušaj samoubojstva, suicidalnu ideaciju, agresiju, bipolarni poremećaj, maniju i konfuziju, zabilježeni su kod interferona alfa (vidjeti dio 4.4).

Kardiovaskularni sustav

Tijekom terapije ropeginterferonom alfa-2b dogodila su se tri slučaja atrijske fibrilacije (1,1 %; stopa incidencije: 0,5 događaja/100 bolesnika na godinu) sa stupnjem intenziteta 1 do 3 u dva bolesnika. Terapija ropeginterferonom alfa-2b se nastavila, a bolesnici su primili odgovarajuće lijekove za liječenje tih događaja. Bolesnici su se oporavili od dva događaja, a jedan je događaj još uvijek bio prisutan tijekom procjene.

Dišni sustav

Slučajevi plućne arterijske hipertenzije (PAH) uočeni su kod primjene interferona alfa, posebice u bolesnika s čimbenicima rizika za PAH (poput portalne hipertenzije, infekcije virusom HIV-a te ciroze). Događaji su bili zabilježeni u različitim vremenskim točkama, obično nekoliko mjeseci nakon početka liječenja interferonom alfa.

Sustav vida

Ozbiljni poremećaji oka zabilježeni su kod primjene interferona alfa, poput retinopatije, krvarenja u mrežnicu, eksudata u mrežnici, ablacije mrežnice i okluzije mrežnične arterije ili vene (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Tijekom programa kliničkog ispitivanja, zabilježen je jedan slučaj nehotičnog predoziranja s ropeginterferonom alfa-2b. Bolesnik je primio 10 puta veću početnu dozu od preporučene i razvio simptome nalik gripi tijekom tri dana, a za koje je ocijenjeno da nisu ozbiljni. Bolesnik se u potpunosti oporavio nakon primjene paracetamola te privremenog prekida terapije ropeginterferonom alfa-2b. Nije dostupan antidot za ovaj lijek. U slučaju predoziranja preporučuje se pomno praćenje bolesnika i simptomatsko liječenje prema potrebi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunostimulatori, interferoni, ATK oznaka: L03AB15

Ropeginterferon alfa-2b je rekombinantni interferon alfa-2b, konjugiran s mPEG-om s dva kraka, uz stupanj supstitucije od 1 mola polimera/mol proteina. Prosječna molekularna masa je približno 60 kDa, od čega na PEG-a dio otpada približno 40 kDa.

Mehanizam djelovanja

Interferon alfa pripada interferonima skupine tip I koji iskazuju svoje stanične učinke vezivanjem na transmembranski receptor koji sadrži receptor za interferon alfa (IFNAR). Vezivanje na IFNAR pokreće silaznu signalnu kaskadu kroz aktivaciju kinaza, posebice Janus kinaze 1 (JAK1) i tirozin kinaze 2 (TYK2) te proteina pretvarača signala i aktivatora transkripcije (engl. *signal transducer and activator of transcription*, STAT). Nuklearna translokacija STAT proteina kontrolira određene programe ekspresije gena i pokazuje različite stanične učinke. Dokazano je da interferon alfa ima inhibitorni učinak na proliferaciju hematopoetskih te progenitorskih stanica fibroblasta koštane srži te antagonizira djelovanje čimbenika rasta i drugih citokina koji imaju ulogu u razvoju mijelofibroze. Ta djelovanja mogu biti uključena u terapijske učinke interferona alfa kod policitemije vere. Nadalje, dokazano je da interferon alfa može smanjiti opterećenje mutiranim alelom *JAK2V617F* kod bolesnika s policitemijom verom (točkasta mutacija V617F kod JAK2 kinaze je obilježje policitemije vere te je prisutna u približno 95 % bolesnika).

Klinička djelotvornost i sigurnost

U otvorenom, randomiziranom kliničkom ispitivanju faze III (PROUD-PV) procjenjivale su se djelotvornost i sigurnost ropeginterferona alfa-2b u usporedbi s hidroksikarbamidom u 254 odrasla bolesnika s policitemijom verom (randomizacija 1:1). Bolesnici su bili stratificirani prema prethodnoj izloženosti hidroksikarbamidu, dobi prilikom probira (≤ 60 ili > 60 godina), te anamnezi tromboembolijskog događaja. Karakteristike populacije iz ispitivanja prikazane su u tablici 2.

Tablica 2. Karakteristike bolesnika pri probiru u ispitivanju PROUD-PV

	Ropeginterferon alfa-2b skupina za liječenje (n = 127)	Kontrolna skupina za liječenje (n = 127)
Dob Godine*	58,5 ± 10,81	57,9 ± 13,10
Spol Žene n (%) Muškarci n (%)	68 (53,5) 59 (46,5)	67 (52,8) 60 (47,2)
Rasa Bijelci n (%)	127 (100,0)	127 (100,0)
Trajanje PV-a (mjeseci)*	12,6 ± 24,70	15,7 ± 25,65
Opterećenje alelom <i>JAK2V617F</i> (%)*	41,9 ± 23,49	42,8 ± 24,14
Hematološki parametri Hematokrit (%)* Trombociti ($10^9/l$)* Leukociti ($10^9/l$)*	47,8 ± 5,22 537,7 ± 273,08 11,5 ± 4,76	48,6 ± 5,39 516,8 ± 254,43 11,9 ± 4,88
Prisutnost splenomegalije Ne br (%) Da br (%)	115 (90,6) 12 (9,4)	112 (88,2) 15 (11,8)

*Vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost ± SD.

Bolesnici koji nisu prethodno primali hidroksikarbamid (n = 160) ili bolesnici koji su liječeni hidroksikarbamidom (n = 94) bili su randomizirani za primanje ropeginterferona alfa-2b ili hidroksikarbamida. Doza se postupno povećavala ovisno o odgovoru na bolest te podnošljivosti (za ropeginterferon alfa-2b od 50 do 500 mikrograma primijenjeno supkutano svaka 2 tjedna). Srednja doza nakon 12 mjeseci liječenja bila je 382 (± 141) mikrograma za ropeginterferon alfa-2b.

Odgovor na bolest (definiran kao vrijednost hematokrita < 45 % bez flebotomije [barem 3 mjeseca od posljednje flebotomije], trombociti < $400 \times 10^9/l$ i leukociti < $10 \times 10^9/l$ nakon 12 mjeseci liječenja uključivao je 43,1 % [53/123 bolesnika] u skupini koja je primala ropeginterferon alfa-2b (43,1 % [53/123 bolesnika]) nakon 12 mjeseci liječenja.

Otvoreni produžetak ispitivanja faze IIIb (CONTINUATION-PV) uključivao je 169 odraslih bolesnika s policitemijom verom koji su prethodno dovršili ispitivanje PORUD-PV za procjenu dugotrajne djelotvornosti i sigurnosti ropeginterferona alfa-2b. Devedeset i pet bolesnika nastavilo je primati ropeginterferon alfa-2b (od 50 do 500 mikrograma primijenjeno supkutano svaka 2, 3 ili 4 tjedna). Srednja vrijednost veličine doza nakon 36 i 72 mjeseca terapije (12-mjesečno trajanje terapije u ispitivanju PROUD-PV te 24-mjesečno i 60-mjesečno trajanje terapije u produžetku ispitivanja) iznosila je 363 (± 149) mikrograma i 356 (± 144) mikrograma za ropeginterferon alfa-2b.

Odgovor na liječenje ropeginterferonom alfa-2b prikazan je u tablicama 3 i 4. Nakon 72 mjeseca liječenja, odgovor bolesnika definiran kao samo potpuni hematološki odgovor iznosio je 54,5 %, a 39,8 % bolesnika pokazalo je potpuni hematološki odgovor s poboljšanjem u opterećenju bolešću. Bolesnici su pokazali statistički značajnu razliku u opterećenju alelom *JAK2V617F* (16,6 %) te promjeni alela *JAK2V617F* u odnosu na početnu vrijednost (-25,4 %).

Tablica 3. Odgovor na liječenje ropeginterferonom alfa-2b nakon 12 do 72 mjeseca

Odgovor na liječenje	Bolesnici liječeni ropeginterferonom alfa-2b Broj ispitanika koji su pokazali odgovor* N(%)			
	12 mjeseci	24 mjeseca ¹	36 mjeseci ²	72 mjeseca ³
Potpuni hematološki odgovor ^a	59 (62,1)	67 (70,5)	67 (70,5)	48 (54,5)
Potpuni hematološki odgovor ^a te poboljšanje u opterećenju bolešću ^b	44 (46,32)	48 (50,53)	51 (53,68)	35 (39,77)

* U 12., 24., 36. i 72. mjesecu 0, 7, 12 odnosno 25 bolesnika smatralo se ispitanicima bez odgovora jer su prekinuli sudjelovanje u ispitivanju iz bilo kojeg razloga.

^a definirano kao hematokrit < 45 % bez flebotomije (najmanje 3 mjeseca od posljednje flebotomije), trombociti < $400 \times 10^9/l$ i leukociti < $10 \times 10^9/l$. Bolesnike koji su prekinuli sudjelovanje u ispitivanju smatralo se ispitanicima bez odgovora.

^b definirano kao poboljšanje znakova povezanih s bolesti (klinički značajna splenomegalija) te simptoma povezanih s bolesti (mikrovaskularni poremećaji, pruritus, glavobolja). Bolesnike koji su prekinuli sudjelovanje u ispitivanju smatralo se ispitanicima bez odgovora.

¹ Bolesnici s 12-mjesečnim trajanjem liječenja u ispitivanju PROUD-PV i 12-mjesečnim trajanjem liječenja u produžetku ispitivanja).

² Bolesnici s 12-mjesečnim trajanjem liječenja u ispitivanju PROUD-PV i 24-mjesečnim trajanjem liječenja u produžetku ispitivanja).

³ Bolesnici s 12-mjesečnim trajanjem liječenja u ispitivanju PROUD-PV i 60-mjesečnim trajanjem liječenja u produžetku ispitivanja).

Srednja vrijednost opterećenja alelom *JAK2V617F* kontinuirano je padala tijekom 6-godišnjeg liječenja ropeginterferonom alfa-2b, od početne vrijednosti 42,8 % (prije liječenja u PROUD-PV) na 15,5 % nakon 72 mjeseca.

Tablica 4. Opterećenje alelom *JAK2V617F* u produljenom ispitivanju CONTINUATION-PV, [%] apsolutne vrijednosti i promjene od početne vrijednosti

Mjesec u ispitivanju	n	Srednja vrijednost ($\pm$ SD)	Promjena u odnosu na početnu vrijednost
Početak	94	42,8 ($\pm 23,40$)	-
M12	92	30,1 ($\pm 23,03$)	-12,13 ($\pm 17,04$)
M24 ¹	73	18,5 ($\pm 17,09$)	-24,59 ($\pm 22,07$)
M36 ²	71	16,6 ($\pm 18,22$)	-25,43 ($\pm 24,39$)
M72 ³	51	15,5 ($\pm 20,38$)	-25,97 ($\pm 27,29$)

¹ 12-mjesečno trajanje liječenja u ispitivanju PROUD-PV i 12-mjesečno trajanje liječenja u produžetku ispitivanja

² 12-mjesečno trajanje liječenja u ispitivanju PROUD-PV i 24-mjesečno trajanje liječenja u produžetku ispitivanja

³ 12-mjesečno trajanje liječenja u ispitivanju PROUD-PV i 60-mjesečno trajanje liječenja u produžetku ispitivanja

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Besremi u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje policitemije vere (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija ropeginterferona alfa-2b održana je u bolesnika, a vršne serumske koncentracije se postižu nakon 3 do 6 dana.

Apsolutna bioraspoloživost supkutano primijenjenog ropeginterferona alfa-2b nije ispitivana u ljudi pa se stoga nije mogla provesti valjana procjena apsolutne bioraspoloživosti. Na temelju ispitivanja na majmunima, iznosi približno 80 %, slično onoj uočenoj za pegilirani interferon alfa-2a.

Distribucija

Rpeginterferon alfa-2b nalazi se uglavnom u krvotoku i izvanstaničnoj tekućini što se može vidjeti prema volumenu distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_d) od 6,6 do 17 litara u bolesnika nakon supkutane primjene (raspon doze 50 – 450 mikrograma). Srednja vrijednost C_{max} iznosila je 2,4 ng/ml (s dozom 50 – 80 mikrograma) do 49 ng/ml (s dozom od 450 mikrograma) te je AUC_{0-t} bio u rasponu od 28,5 ng*h/ml (s dozom 50 – 80 mikrograma) do 552,6 ng*h/ml (s dozom od 450 mikrograma) u bolesnika nakon višekratnog supkutanog doziranja. Kod zdravih dobrovoljaca je između ispitanika uočena varijabilnost od 25 % i 35 % za AUC odnosno za C_{max} .

U bolesnika koji su primali ropeginterferon alfa-2b u intervalu od 2 tjedna (400 – 500 mikrograma, PK skupina 1) ili u intervalu od 4 tjedna (100 – 500 [srednja vrijednost 350] mikrograma, PK skupina 2) u stanju dinamičke ravnoteže, srednja vrijednost $V_{d,ss}$ bila je 10,7 l u PK skupini 1 i 18,3 l u PK skupini 2. U PK skupini 1 srednji $C_{max,ss}$ bio je 28,26 ng/ml, $AUC_{tau,ss}$ bio je 7504,0 ng*h/ml, a C_{min} je bio 14,52 ng/ml. U PK skupini 2 srednja vrijednost $C_{max,ss}$ bila je 18,82 ng/ml, $AUC_{tau,ss}$ bila je 6021,3 ng*h/ml, a C_{min} je bila 2,10 ng/ml.

Iz masene ravnoteže, distribucije u tkiva i ispitivanja autoradioluminografije cijelog tijela u ispitivanjima na štakorima dokazano je da se lijek koji sadrži interferon alfa (pegilirani interferon alfa-2a) distribuira u jetru, bubrege i koštanu srž pored njegove visoke koncentracije u krvi.

Biotransformacija

Metabolizam ropeginterferona alfa-2b nije do kraja određen. Dodavanje interferona alfa-2b razgranatom polietilenglikolnom dijelu molekule s visokom molekularnom težinom (40 kDa) smatra se glavnim razlogom za razlike u eliminaciji u usporedbi s nepegiliranim interferonima. Ispitivanja na štakorima sa sličnim lijekovima koji sadrže interferon alfa (pegilirani interferon alfa-2a) pokazala su primarnu eliminaciju metabolizmom kroz jetru. Smatra se da je put eliminacije za ropeginterferon alfa-2b isti.

Ispitivanja farmakokinetičkih interakcija u ljudi s pegiliranim interferonom alfa-2a ukazala su na umjereni inhibitorski učinak na supstrate koje metaboliziraju CYP1A2 i CYP2D6 (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

Eliminacija ropeginterferona alfa-2b nije u potpunosti određena. Ispitivanja sa sličnim lijekom koji sadrži interferon alfa (pegilirani interferon alfa-2a) ukazala su na to da je bubreg glavni organ za izlučivanje radio označenih metaboličkih produkata (ispitivanje na štakorima) i da je sistemski klirens pegiliranog interferona alfa-2a u ljudi otprilike 100 puta niži u usporedbi s nativnim nepegiliranim interferonom alfa-2a.

Nakon višekratnog supkutanog doziranja (raspon doza od 50 do 500 mikrograma), terminalni poluvijek ropeginterferona alfa-2b u bolesnika iznosi približno 6 do 10 dana, a klirens ropeginterferona alfa-2b je 0,023 do 0,066 l/sat.

Uključenost transportnih proteina u apsorpciju, distribuciju i eliminaciju ropeginterferona alfa-2b nije poznata.

Linearnost/nelinearnost

Za raspon doza od 24 do 270 mikrograma, C_{max} ropeginterferona alfa-2b povećavao se proporcionalno s dozom u farmakokinetičkom ispitivanju u zdravih ispitanika. Uočen je porast izloženosti koji je viši od proporcionalnog. Varijabilnost između ispitanika za ropeginterferon alfa-2b iznosila je 35 % (C_{max}) i 25 % (AUC).

Oštećenje funkcije jetre

Usporediva izloženost i farmakokinetički profil zabilježeni su za druge lijekove koji sadrže interferon alfa (pegilirani interferon alfa-2a) u bolesnika s cirozom (Child-Pugh stadij A) te u bolesnika bez ciroze. Farmakokinetika nije procijenjena u bolesnika s težim oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetički profil u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega i u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega (engl. *end stage renal disease*, ESRD) procijenjen je samo za druge pegilirane interferone alfa.

Bolesnici s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega, koji primaju 180 mikrograma pegiliranog interferona alfa-2a jedanput na tjedan, pokazali su usporedivu odnosno za 60 % višu izloženost lijeku u plazmi, u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega.

U 13 bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega, koji su zahtijevali kroničnu hemodijalizu, primjena 135 mikrograma pegiliranog interferona alfa-2a jedanput na tjedan rezultirala je u 34 % nižoj izloženosti lijeku nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega koji su primili jednokratnu dozu od 1,0 mikrograma/kg pegiliranog interferona alfa-2a pokazali su povećanu povezanost između C_{max} , AUC te poluvijeka sa stupnjem oštećenja funkcije bubrega. Nakon višekratnog doziranja pegiliranog interferona alfa-2b (1,0 mikrograma/kg supkutano primijenjeno svaki tjedan tijekom 4 tjedna), klirens pegiliranog interferona alfa-2b smanjen je za prosječno 17 % te 44 % u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s ispitanicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Na temelju podataka o jednokratnoj dozi, klirens je bio sličan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega koji nisu na hemodijalizi te u bolesnika koji su primili hemodijalizu.

Starije osobe

Dostupni su samo ograničeni farmakokinetički podaci o uporabi ropeginterferona alfa-2b u starijih osoba. Na temelju rezultata ispitivanja PROUD-PV i CONTINUATION-PV o izloženosti lijeku, farmakodinamičkom odgovoru te podnošljivosti, prilagodba doze ropeginterferona alfa-2b ne smatra se potrebnom kod starije populacije.

Pretili ili pothranjeni bolesnici

Farmakokinetički profil ropeginterferona alfa-2b nije utvrđen u pretilih i pothranjenih bolesnika.

Rasa

Rasa nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku ropeginterferona alfa-2b prema analizi dostupnih farmakokinetičkih podataka, uključujući pripadnike bijele rase, Japance i Kineze.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Nisu provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti s ropeginterferonom alfa-2b. Pokazano je da interferon alfa ima abortivan učinak u primata te se očekuje da će i ropeginterferon alfa-2b imati sličan učinak. Učinci na plodnost nisu procjenjivani.

Nije poznato izlučuje li se djelatna tvar lijeka u majčino mlijeko eksperimentalnih životinja ili ljudi (vidjeti dio 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev klorid
Natrijev acetat, bezvodni
Acetatna kiselina, ledena
Benzilni alkohol
Polisorbat 80
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Besremi 250 mikrograma/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

3 godine.

Besremi 500 mikrograma/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

3 godine.

Nakon prve uporabe

Napunjena brizgalica može se čuvati najdulje 30 dana u hladnjaku (2 °C – 8 °C) kada se čuva s kapicom na brizgalici i u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti. Napunjena brizgalica može se upotrijebiti do dva puta unutar tih 30 dana. Sav lijek preostao u brizgalici nakon druge uporabe i/ili nakon 30 dana mora se baciti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Besremi 250 mikrograma/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Napunjena brizgalica je načinjena od bijelog polipropilena sa sivim potisnim gumbom i jačinom „250 µg/0,5 ml” naznačenom sivom bojom na naljepnici. Brizgalicom se mogu isporučiti doze od 50 mikrograma do 250 mikrograma. Svaki klik i svaka točka na prozorčiću doziranje doze predstavlja 5 mikrograma. Svaki drugi klik i točka dodatno su označeni brojem mikrograma (tj. brojem su označeni koraci od 10 mikrograma).

Besremi 250 mikrograma/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici dostupan je u 2 veličine pakiranja:

- Pakiranje koje sadrži 1 napunjenu brizgalicu i 2 igle za injekciju
- Pakiranje koje sadrži 3 napunjene brizgalice i 6 igala za injekciju

Besremi 500 mikrograma/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Napunjena brizgalica je načinjena od bijelog polipropilena s plavim potisnim gumbom i jačinom „500 µg/0,5 ml” naznačenom plavom bojom na naljepnici. Brizgalicom se mogu isporučiti doze od 50 mikrograma, 100 mikrograma, 150 mikrograma, 200 mikrograma, 250 mikrograma, 300 mikrograma, 350 mikrograma, 400 mikrograma, 450 mikrograma i 500 mikrograma.

Jedno pakiranje Besremi 500 mikrograma/0,5 ml otopine za injekciju u napunjenoj brizgalici sadrži:

- 1 napunjenu brizgalicu i 2 igle za injekciju.

Jedna napunjena brizgalica sadrži uložak (bezbojno staklo tipa 1), sa sivim klipom (od bromobutilne gume) i kapicom s prirubnicama (od aluminijske) s čepom (od bromobutilne gume). Uložak je učvršćen u brizgalici. Jedan uložak sadrži 0,5 ml otopine.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije uporabe napunjenu brizgalicu treba pustiti da tijekom 15 minuta postigne sobnu temperaturu (15 °C – 25 °C).

S obzirom da je Besremi otopina, ne zahtijeva resuspenziju prije uporabe. Prije uporabe pregledajte otopinu. Otopina se može koristiti samo ako je bistra, bezbojna do blijedožuta te bez vidljivih čestica.

Naljepnicu na napunjenoj brizgalici treba uvijek provjeriti prije svake primjene injekcije kako bi se izbjegle medikacijske pogreške između Besremi 250 mikrograma/0,5 ml otopine za injekciju i Besremi 500 mikrograma/0,5 ml otopine za injekciju. Napunjena brizgalica 250 mikrograma/0,5 ml ima sivi potisni gumb. Napunjena brizgalica 500 mikrograma/0,5 ml ima plavi potisni gumb.

Novu sterilnu iglu, koja dolazi priložena uz napunjenu brizgalicu, mora se pažljivo pričvrstiti na napunjenu brizgalicu prije svake primjene injekcije. Igle treba baciti odmah nakon uporabe.

Ako se napunjena brizgalica koristi po prvi put, brizgalica se priprema za injekciju okretanjem kotačića za odabir doze dok se ne uoči sličica „kapljice” na prozorčiću za doziranje. Dok držite napunjenu brizgalicu s iglom usmjerenom prema gore, lagano lupkajte prstima napunjenu brizgalicu tako da se svi mjehurići zraka podignu prema igli. Potom pritisnite potisni gumb dok prozorčić za

doziranje ne prikaže „0”. To se može ponoviti do 6 puta. Nakon što se na vrhu igle pojavi kapljica tekućine, napunjena brizgalica i igla rade ispravno.

Doza se može odabrati rotiranjem kotačića za odabir doze. Ako se određena doza ne može podesiti, možda je u brizgalici preostala nedostatna količina lijeka te se mora upotrijebiti nova brizgalica.

Iglu treba uvesti u kožu. Potisni gumb treba pritisnuti do kraja i držati tako pritisnutim barem 10 sekundi prije izvlačenja igle.

Za sprječavanje mogućeg prijenosa bolesti ili bilo koje kontaminacije, uporaba napunjene brizgalice lijeka Besremi mora biti strogo ograničena na jednog bolesnika, čak i kada se igla promjeni. Napunjena brizgalica ne smije se upotrebljavati više od dva puta i mora se baciti 30 dana nakon prve uporabe, neovisno o količini preostalog lijeka u napunjenoj brizgalici.

Prazne brizgalice ne smiju se nikada ponovno upotrebljavati te ih treba pravilno zbrinuti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Beč
Austrija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1352/001
EU/1/18/1352/002
EU/1/18/1352/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. veljače 2019.
Datum posljednje obnove odobrenja: 7. prosinca 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

PharmaEssentia Corp.
3F, No. 28, Keya West Road
Daya District
428 Taichung
TAJVAN

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Beč
Austrija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Besremi 250 mikrograma/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
ropeginterferon alfa-2b

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica s 0,5 ml otopine sadrži 250 mikrograma ropeginterferona alfa-2b izmjereno na bazi proteina, što odgovara 500 mikrograma/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži natrijev klorid, polisorbat 80, bezvodni natrijev acetat, ledenu acetatnu kiselinu, vodu za injekcije te benzilni alkohol.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

1 napunjena brizgalica + 2 igle za injekciju
3 napunjene brizgalice + 6 igala za injekciju
0,5 ml otopine

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Rok valjanosti nakon prve uporabe: Može se čuvati najdulje 30 dana u hladnjaku (2 °C – 8 °C) kada se čuva s kapicom na brizgalici i u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Datum otvaranja:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1352/001

EU/1/18/1352/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Besremi 250 mikrograma/0,5 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA BRIZGALICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Besremi 250 µg/0,5 ml injekcija
ropeginterferon alfa-2b
Supkutano

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Besremi 500 mikrograma/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
ropeginterferon alfa-2b

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica s 0,5 ml otopine sadrži 500 mikrograma ropeginterferona alfa-2b izmjereno na bazi proteina, što odgovara 1000 mikrograma/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži natrijev klorid, polisorbat 80, bezvodni natrijev acetat, ledenu acetatnu kiselinu, vodu za injekcije te benzilni alkohol.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
1 napunjena brizgalica + 2 igle za injekciju
0,5 ml otopine

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Rok valjanosti nakon prve uporabe: Može se čuvati najdulje 30 dana u hladnjaku (2 °C – 8 °C) kada se čuva s kapicom na brizgalici i u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Datum otvaranja:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskoj kutiju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1352/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Besremi 500 mikrograma/0,5 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA BRIZGALICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Besremi 500 µg/0,5 ml injekcija
ropeginterferon alfa-2b
Supkutano

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

0,5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Besremi 250 mikrograma/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici ropeginterferon alfa-2b

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Besremi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Besremi
3. Kako primjenjivati Besremi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Besremi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Besremi i za što se koristi

Besremi sadrži djelatnu tvar ropeginterferon alfa-2b, koji pripada skupini lijekova koji se zovu interferoni. Interferone proizvodi Vaš imunosni sustav kako bi se zaustavio rast stanica raka.

Besremi se koristi kao monoterapija (samo jedan lijek u terapiji) za liječenje policitemije vere u odraslih. Policitemija vera je vrsta raka krvi u kojem koštana srž proizvodi previše crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica i trombocita (stanica koje pomažu zgrušavanju krvi).

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Besremi

Nemojte primjenjivati Besremi

- ako ste alergični na ropeginterferon alfa-2b ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate bolest štitnjače koja se ne kontrolira lijekovima.
- ako imate ili ste imali teži psihički poremećaj (poput depresije ili misli o samoubojstvu ili ako ste se pokušali ubiti).
- ako ste nedavno imali teške probleme sa srcem (poput srčanog udara ili moždanog udara).
- ako imate ili ste imali autoimunu bolest (poput reumatoidnog artritisa, psorijaze ili upalne bolesti crijeva).
- ako ste imali transplantaciju organa te ako uzimate lijekove koji potiskuju Vaš imunosni sustav.
- ako uzimate telbivudin (lijek koji se koristi za liječenje infekcije hepatitisom B).
- ako imate uznapredovalu, nekontroliranu bolest jetre.
- ako imate tešku bolest bubrega (kada Vaši bubrezi rade s manje od 15 % svoje normalne mogućnosti).

Upozorenja i mjere opreza

Razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego počnete primjenjivati Besremi:

- ako imate bolest štitnjače.
- ako imate šećernu bolest ili visoki krvni tlak - liječnik Vas može poslati na pregled očiju.

- ako imate problema s jetrom - redovito ćete obavljati krvne pretrage za provjeru rada Vaše jetre ako ste na dugotrajnom liječenju lijekom Besremi.
- ako imate problema s bubrežima.
- ako imate psorijazu ili druge probleme s kožom koji bi se mogli pogoršati tijekom liječenja lijekom Besremi.

Nakon što ste započeli liječenje lijekom Besremi, razgovarajte sa svojim liječnikom:

- ako razvijete simptome depresije (poput osjećaja tuge, utučenosti i misli o samoubojstvu).
- ako razvijete znakove teške alergijske reakcije (poput otežanog disanja, piskanja ili koprivnjače) dok upotrebljavate lijek Besremi - u tom slučaju morate odmah potražiti liječničku pomoć.
- ako razvijete simptome prehlade ili drugih respiratornih infekcija (poput otežanog disanja, kašlja, vrućice i boli u prsima).
- ako imate promjene vida - morate se obratiti svom liječniku i odmah obaviti pregled očiju. Tijekom terapije lijekom Besremi mogu se pojaviti teški očni problemi. Vaš će liječnik obično provjeriti Vaš vid prije početka liječenja. Ako imate problema sa zdravljem koji mogu uzrokovati probleme s očima, poput šećerne bolesti ili visokog krvnog tlaka, liječnik treba provjeravati Vaš vid i tijekom liječenja. Ako se Vaš vid pogorša, liječnik može odlučiti prekinuti Vaše liječenje.

Poremećaji zubi i desni, koji mogu uzrokovati gubitak zubi, mogu se javiti kod primjene lijekova koji sadrže interferon. Osim toga, suha usta mogu oštetiti zube i sluznicu usta tijekom dugotrajnog liječenja lijekom Besremi. Morate četkati zube temeljito dva puta na dan te redovito odlaziti na stomatološke preglede.

Bit će potrebno određeno vrijeme da dosegnete svoju optimalnu individualnu dozu lijeka Besremi. Liječnik će odlučiti je li Vas potrebno liječiti drugim lijekom za postizanje ranog smanjenja broja Vaših krvnih stanica kako bi se spriječili ugrušci i krvarenje.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima jer nema dostupnih podataka o primjeni lijeka Besremi u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Besremi

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Nemojte primjenjivati Besremi ako uzimate telbivudin (za liječenje hepatitisa B), jer kombinacija tih lijekova povećava rizik od periferne neuropatije (utrnulosti, trnaca ili osjećaja pečenja u rukama i nogama). Recite svom liječniku ako se liječite telbivudinom.

Recite svom liječniku posebno ako uzimate bilo koje od sljedećih lijekova:

- teofilin (lijek koji se koristi za liječenje bolesti dišnog sustava poput astme)
- metadon (lijek koji se koristi za liječenje boli ili ovisnosti o opioidima)
- vortiooksetin ili risperidon (lijekovi koji se koriste za liječenje psihičkih poremećaja)
- lijekove protiv raka, poput onih koji zaustavljaju ili usporavaju rast krvotvornih stanica u koštanoj srži (npr. hidroksikarbamid)
- lijekove koji djeluju na središnji živčani sustav, a koriste se za ublažavanje boli, pomažu kod poteškoća sa spavanjem ili imaju umirujuć učinak (npr. morfij, midazolam)

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Učinak lijeka Besremi tijekom trudnoće nije poznat. Primjena lijeka Besremi ne preporučuje se tijekom trudnoće. Ako ste žena u reproduktivnoj dobi, liječnik će raspraviti s Vama trebate li primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja lijekom Besremi.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Besremi u majčino mlijeko. Liječnik će odlučiti morate li prestati dojiti kada primjenjujete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte voziti ili upravljati strojevima ako se osjećate omamljeno, pospano ili smeteno dok se liječite lijekom Besremi.

Besremi sadrži benzilni alkohol

Ovaj lijek sadrži 5 mg benzilnog alkohola u svakih 0,5 ml. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet:

- ako ste trudni ili dojite.
- ako imate bolest jetre ili bubrega.

To je stoga jer se velike količine benzilnog alkohola mogu nakupljati u Vašem tijelu, što može uzrokovati nuspojave (zване „metabolička acidoza”).

Besremi sadrži polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži 0,025 mg polisorbata 80 u svakih 0,5 ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

Besremi sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenivati Besremi

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječnik će na temelju procjene Vaše bolesti odrediti dozu koja je prikladna za Vas. Uobičajena početna doza lijeka Besremi je 100 mikrograma svaka 2 tjedna. Liječnik će potom postupno povećavati Vašu dozu te je može prilagođavati tijekom liječenja. Liječnik će smanjiti Vašu početnu dozu na 50 mikrograma ako imate teške probleme s bubrežima.

Ovaj lijek je za supkutanu primjenu što znači da se injekcija primjenjuje u tkivo pod kožu. Nemojte primjenjivati injekciju u područje u kojem je koža nadražena, crvena, s modricama, inficirana ili s ožiljcima.

Ako si sami ubrizgavate lijek, dobit ćete jasne upute o tome kako ga pripremiti i injicirati.

Za sprječavanje prenošenja zarazne bolesti ne smijete nikada dijeliti napunjenu brizgalicu Besremi ni s kim, čak niti ako promijenite iglu.

Pojedinosti o tome kako pripremiti i injicirati Besremi nalaze se u uputama za uporabu. Pročitajte ih prije nego počnete primjenjivati lijek Besremi.

Ako primijenite više lijeka Besremi nego što ste trebali

Obavijestite svog liječnika čim je prije moguće.

Ako ste zaboravili primijeniti Besremi

Morate injicirati dozu čim se sjetite. Međutim, ako je prošlo više od 2 dana od propuštene doze, preskočite tu dozu i injicirajte sljedeću dozu kada za nju dođe vrijeme, prema uobičajenom rasporedu.

Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ako prestanete primjenjivati Besremi

Nemojte prekinuti uzimati Besremi prije nego što ste razgovarali sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite svom liječniku ako uočite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava tijekom liječenja lijekom Besremi:

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- promjene u srčanom ritmu (kada srce kuca vrlo brzo i neujednačeno)

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- pokušaj samoubojstva, misli o samoubojstvu
- gubitak vida koji može biti uzrokovan krvarenjem u mrežnici (mrežnica je sloj u oku osjetljiv na svjetlost) ili nakupljanjem masnoća u ili ispod mrežnice

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- gubitak vida koji može biti uzrokovan oštećenjem mrežnice (poput začepljenja krvnih žila oka) ili vidnog živca

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

- sljepoća
- poteškoće s disanjem uključujući nedostatak zraka, kašalj i bol u prsima, što može biti uzrokovano plućnim infiltratom, pneumonijom (plućnom infekcijom), hipertenzijom plućne arterije (visoki krvni tlak u krvnim žilama koje vode krv iz srca u pluća) te plućnom fibrozom (bolest pluća kod koje se formiraju ožiljci u plućnom tkivu)

Nuspojave s nepoznatom učestalošću (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- odvajanje mrežnice (mogu Vam se javiti problemi s očima uključujući promjene vida)

Druge nuspojave

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- smanjenje broja bijelih krvnih stanica (zvanih leukociti) i broja stanica koje zgrušavaju krv (zvanih trombociti)
- bol u zglobovima ili mišićima
- simptomi nalik gripi, umor
- u krvnim pretragama: porast enzima zvanog gama-glutamilttransferaza

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- infekcija dišnog sustava, curenje iz nosa ili začepljen nos, gljivične infekcije, gripa
- smanjenje broja ili veličine crvenih krvnih stanica
- povećanje ili smanjenje aktivnosti štitnjače, porast razine hormona koji stimulira štitnjaču, upala štitnjače
- porast razine triglicerida (vrste lipida) u krvi, smanjeni apetit
- agresivno ponašanje, osjećaj depresije, osjećaj tjeskobe, problemi s usnivanjem ili održavanjem sna, promjene raspoloženja, nedostatak energije ili motivacije

- glavobolja, osjećaj omaglice, smanjen osjet ili osjećaj dodira, pospanost, osjećaj trnaca i bockanja
- suhe oči
- oštećenje kapilara (vrlo malih krvnih žila) u tijelu
- problemi s disanjem
- proljev, mučnina, bol u trbuhu ili nelagoda, zatvor, suha usta
- poremećaj jetre, porast određenih jetrenih enzima (što se vidi u krvnim pretragama)
- svrbež, gubitak kose, osip, crvenilo kože, psorijaza, suha i ljušteća koža, akne, zadebljanje vanjskog sloja kože, pojačano znojenje
- poremećaj zvan Sjogrenov sindrom u kojem imunosni sustav tijela napada žlijezde koje proizvode tekućinu (poput suznih i žlijezda slinovnica), artritis, bol u rukama i nogama, bol u kostima, iznenadno, bolno zatezanje u mišićima
- vrućica, slabost, zimica, opći zdravstveni problemi, nadraženost ili crvenilo na mjestu primjene injekcije, gubitak tjelesne težine
- u krvnim pretragama: protutijela koja proizvodi imunosni sustav tijela, povišenje razine enzima zvanog laktat dehidrogenaza

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- infekcija i ponovna infekcija herpesom, bakterijske infekcije
- porast broja trombocita
- autoimuni poremećaj štitnjače, sarkoidoza (područja upaljenog tkiva u različitim dijelovima tijela)
- šećerna bolest
- napadaj panike, halucinacije (kada vidite ili čujete stvari koje nisu prisutne), osjećaj stresa, osjećaj nervoze, gubitak interesa za aktivnosti, noćna mora, razdražljivost, smetenost
- oštećenje živčanog sustava, migrena, mentalni poremećaji (zdravstveno stanje koje uključuje promjene u razmišljanju, emocijama ili ponašanju), smetnje vida ili osjeta, drhtave ruke
- nelagoda u oku, ekcem očnog kapka
- gubitak sluha, zvonjava u ušima (tinitus), osjećaj vrtoglavice (vertigo)
- poremećaji srca poput srčanog bloka (poremećaji električne aktivnosti srca), krvnih ugrušaka u krvnim žilama srca, propuštanje zalistka aorte
- visoki krvni tlak, smanjena opskrba krvlju određenih dijelova tijela, hematoma (nakupljanje krvi pod kožom), navala crvenila
- upala plućnog tkiva, kašalj, krvarenje iz nosa, grlobolja
- upala želuca, poremećaj trbušne stijenke, plinovi u crijevima, loša probava, bolno gutanje, krvarenje iz desni
- upala jetre, oštećenje jetre, uvećana jetra
- osjetljivost na sunčevu svjetlost, ljuštenje kože, poremećaj noktiju
- mišićna slabost, bol u vratu, bol u preponama
- upala mokraćnog mjehura, bolno mokrenje, pojačana potreba za mokrenjem, nemogućnost mokrenja
- problemi spolnog sustava
- bol ili svrbež na mjestu primjene injekcije, osjetljivost na promjenu vremena
- neakutna porfirija (poremećaj jetre kod kojeg se tvari koje se nazivaju porfirini nakupljaju u koži uzrokujući lokalna oštećenja kože, poput osipa, mjehurića, ranica ili nelagode, nakon izlaganja suncu)
- u krvnim pretragama: porast razine mokraćne kiseline, protutijela koja proizvodi imunosni sustav tijela protiv crvenih krvnih stanica

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- bipolarni poremećaji (promjene raspoloženja s epizodama tuge i uzbuđenja), manija (pretjerano uzbuđenje ili nerazumni entuzijazam)
- kardiomiopatija (bolesti koje zahvaćaju srčani mišić), angina pectoris (teška bol u prsištu kao rezultat začepljenja krvnih žila srca)
- zatajenje jetre

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

- idiopatska ili trombotična trombocitopenična purpura (pojačano stvaranje modrica, krvarenje, smanjen broj trombocita, anemija i ekstremna slabost)
- ishemija miokarda (smanjen dotok krvi u srčani mišić)

Nuspojave s nepoznatom učestalošću (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- Vogt-Koyanagi-Harada bolest (rijetka bolest koja može dovesti do gubitka vida, sluha te pigmentacije kože), teška alergijska reakcija
- promjena boje kože
- parodontalni (koji zahvaćaju desni) i dentalni poremećaji, promjena boje jezika

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Besremi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i vanjskoj kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Nakon otvaranja, napunjena brizgalica može se čuvati najdulje 30 dana u hladnjaku (2 °C – 8 °C) kada se čuva s kapicom na brizgalici i u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da se brizgalica čini oštećena, otopina zamućena, sadrži čestice ili pahuljice ili joj je boja različita od bezbojne do svijetložute.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Besremi sadrži

- Djelatna tvar je ropeginterferon alfa-2b.
Jedna napunjena brizgalica od 0,5 ml otopine sadrži 250 mikrograma ropeginterferona alfa-2b izmjerene na bazi proteina što odgovara 500 mikrograma/ml.
- Drugi sastojci su natrijev klorid, polisorbata 80, benzilni alkohol, bezvodni natrijev acetat, ledena acetatna kiselina i voda za injekcije. Za benzilni alkohol, polisorbata 80 i natrij, pogledajte dio 2. „Besremi sadrži benzilni alkohol”, „Besremi sadrži polisorbata 80“ i „Besremi sadrži natrij”.

Kako Besremi izgleda i sadržaj pakiranja

Besremi je dostupan kao otopina za injekciju (injekcija) u napunjenoj brizgalici. Jedna napunjena brizgalica sadrži 0,5 ml otopine. Dostupan je u pakiranjima koja sadrže:

- 1 napunjenu brizgalicu i 2 igle za injekciju (tip: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm)
- 3 napunjene brizgalice i 6 igala za injekciju (tip: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Beč
Austrija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tél/Tel: +43 1 5037244

България

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Австрия)
Тел.: + 43 1 5037244

Česká republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Rakousko)
Tel: + 43 1 5037244

Danmark

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Østrig)
Tlf: + 43 1 5037244

Deutschland

AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH
Tel: + 49 89 99 740 7600

Eesti

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel: + 43 1 5037244

Ελλάδα

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Αυστρία)
Τηλ: + 43 1 5037244

España

AOP Orphan Pharmaceuticals Iberia S.L.U.
Tel: +34 91 449 19 89

France

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Autriche)
Tél: + 43 1 5037244

Hrvatska

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)
Tel: + 43 1 5037244

Ireland

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel: + 43 1 5037244

Ísland

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
(Austurríki)
Sími: + 43 1 5037244

Italia

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel: + 43 1 5037244

Lietuva

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)
Tel: + 43 1 5037244

Luxembourg/Luxemburg

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tél/Tel: + 43 1 5037244

Magyarország

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Ausztia)
Tel.: + 43 1 5037244

Malta

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (L-
Awstrija)
Tel: + 43 1 5037244

Nederland

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
(Oostenrijk)
Tel: + 43 1 5037244

Norge

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Østerrike)
Tlf: + 43 1 5037244

Österreich

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 5037244

Polska

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel.: + 43 1 5037244

Portugal

AOP Orphan Pharmaceuticals Iberia S.L.U.
Tel: + 34 91 449 19 89

România

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel: + 43 1 5037244

Slovenija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Avstrija)
Tel: + 43 1 5037244

Slovenská republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Rakúsko)
Tel: + 43 1 5037244

Suomi/Finland

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Itävalta)
Puh/Tel: + 43 1 5037244

Κύπρος

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Αυστρία)
Τηλ: + 43 1 5037244

Sverige

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Österrike)
Tel: + 43 1 5037244

Latvija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)
Tel: + 43 1 5037244

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Upute za uporabu

Pažljivo pročitajte ovu uputu prije nego počnete koristiti Besremi 250 mikrograma napunjenu brizgalicu. Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.

Liječnik ili ljekarnik će Vam pokazati kako upotrebljavati brizgalicu.

Besremi 250 mikrograma napunjena brizgatica može se upotrijebiti za ubrizgavanje doza u rasponu od 50 do 250 mikrograma s pomacima od po 5 mikrograma. Ista brizgatica može se koristiti dva puta, sve dok zbroj dviju doza ne premašuje 250 mikrograma. Liječnik će Vam reći koju dozu lijeka morate uzimati. Zabilježite datume primjene Vaše injekcije i dozu prema uputama liječnika.

Ako Vam je potrebna doza viša od 250 mikrograma, trebat će Vam dvije napunjene brizgalice lijeka Besremi 250 mikrograma. Morate koristiti različito mjesto primjene injekcije za svaku od dvije brizgalice. Liječnik ili ljekarnik će Vam objasniti kako primijeniti dvije brizgalice.

Čuvajte brizgalicu u vanjskoj kutiji u hladnjaku.

Izvadite brizgalicu iz hladnjaka 15 minuta prije primjene injekcije kako bi se zagrijala na sobnu temperaturu.

Nađite dobro osvijetljeno i mirno okruženje za primjenu injekcije.

Za primjenu svoje injekcije trebat ćete sljedeće:

- Besremi napunjenu brizgalicu
- iglu (tip: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm)
- alkoholnu maramicu (nije isporučeno)
- nije obavezno: flaster (nije isporučeno)

Besremi napunjena brizgatica isporučuje se s dvije ili šest igala (ovisno o veličini pakiranja). Uvijek upotrijebite novu iglu za svaku primjenu injekcije.

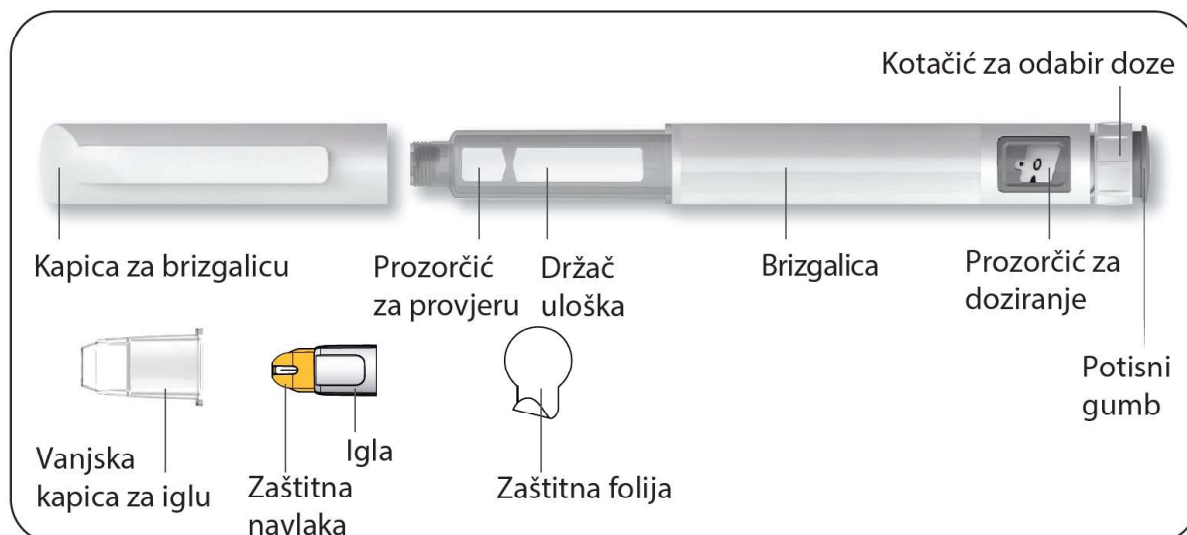
Napomena: Brizgatica se može koristiti i sa sljedećim vrstama igala:

- sigurnosna igla za brizgaticu AutoShield Duo, 30 G × 8 mm
- igla za brizgaticu Ultra-Fine, Micro-Fine ili embecta, 31 G × 8 mm

Obje vrste igala mogu se kupiti zasebno. Ako želite koristiti bilo koje od ovih igala umjesto igala isporučenih u pakiranju, obratite se liječniku ili ljekarniku.

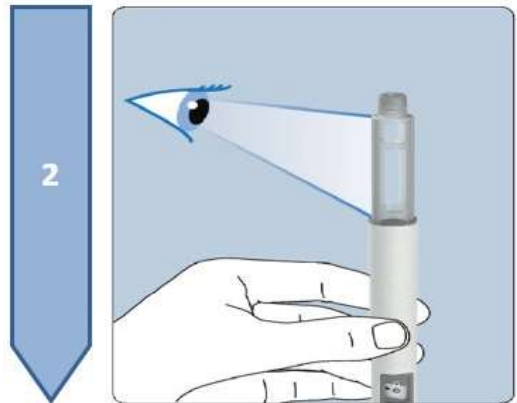
Nemojte koristiti brizgaticu ako izgleda oštećena. Ako bilo kada tijekom uporabe brizgalice mislite da ste je možda oštetili (npr. ispuštanjem ili uporabom prekomjerne sile), nemojte nastaviti koristiti brizgaticu. Uzmite novu brizgaticu i počnite ispočetka.

Opis lijeka Besremi 250 mikrograma napunjene brizgalice

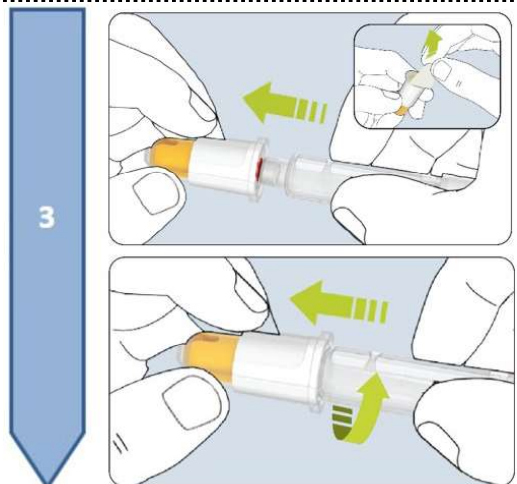




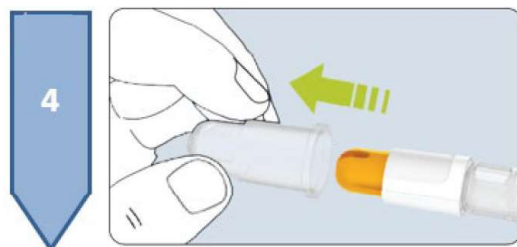
- Operite ruke prije uporabe lijeka Besremi.
- Provjerite rok valjanosti lijeka.
- Skinite kapicu s brizgalice.



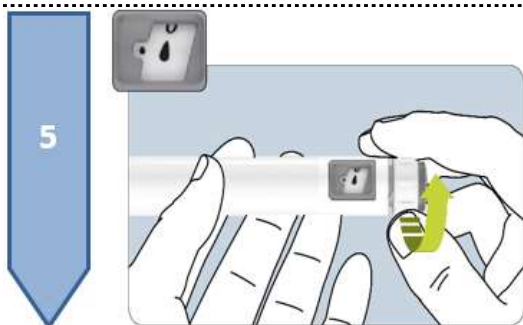
- Provjerite otopinu kroz prozorčić za provjeru smješten na držaču uloška.
- Nemojte koristiti brizgalicu ako je otopina zamućena, ima čestice ili pahuljice ili joj je boja različita od bezbojne do svijetložute.



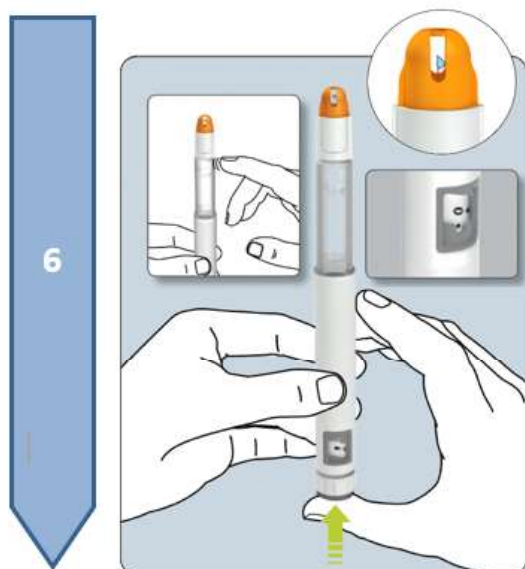
- Uzmite novu iglu i skinite zaštitnu foliju.
- Postavite brizgalicu ravno i centrirano na iglu kako biste spriječili izvijanje ili savijanje igle.
- Pazite da bude dobro pričvršćena.
- Zavrnite iglu na brizgalicu okretanjem brizgalice u smjeru kazaljke na satu uz lagani pritisak sve dok se ne zaustavi.



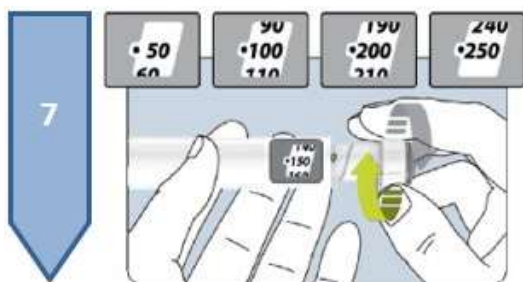
- Skinite vanjsku kapicu s igle.
- Nemojte stavljati vanjsku kapicu igle natrag na iglu sve dok niste injicirali lijek. Nemojte nikada dodirivati vrh igle.
- Ako ste već ranije upotrebljavali ovu Besremi 250 mikrograma napunjenu brizgalicu i koristite je drugi put, nastavite izravno s korakom 7.
- Ako koristite ovu brizgalicu po prvi put, nastavite s pripremom brizgalice u koraku 5.



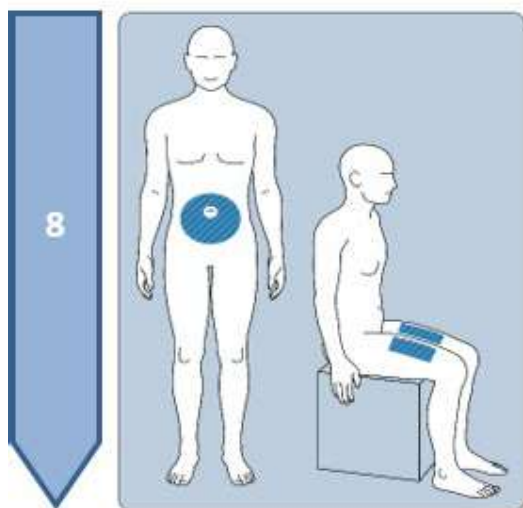
- Ako ovu brizgalicu upotrebljavate po prvi put, pripremite brizgalicu za injekciju tako što ćete okretati kotačić za odabir doze dok ne ugledate sličicu „kapljice“ i točku na prozorčiću za doziranje. Sličica „kapljice“ mora se poravnati s točkom na prozorčiću za doziranje.



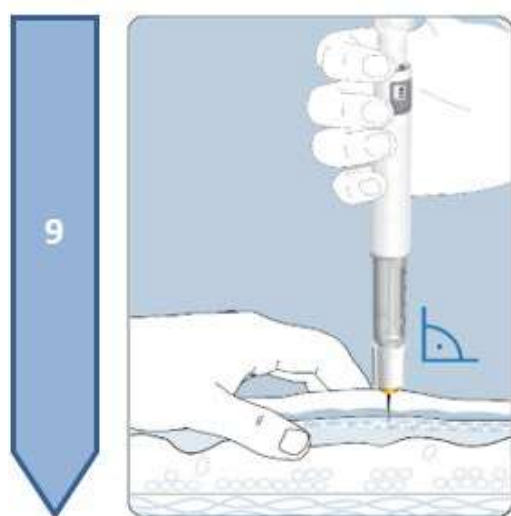
- Držite brizgalicu s iglom usmjerenom prema gore i provjerite je li prozorčić za doziranje okrenut prema Vama.
- Nemojte usmjeravati prema svom ili bilo čijem licu.
- Blago lupkajte brizgalicu (držač uloška) prstima kako biste omogućili da se svi mjehurići zraka podignu u vrh držača uloška.
- Palcem pritisnite potisni gumb sve dok se oznaka „0“ ne poravna s točkom na prozorčiću za doziranje.
- Vidjet ćete promjene na prozorčiću između sličice „kapljice“ i oznake „0“ te ćete čuti lagano klikanje kad se gumb pomiče.
- Ako gledate kroz mali otvor na vrhu narančaste zaštitne navlake na igli, morali biste vidjeti kako se na vrhu igle pojavljuje kapljica tekućine.
- Ako ne vidite kapljicu na vrhu igle, ponovite korake 5. i 6. do šest puta, sve dok se kapljica ne pojavi.
- Ako ne vidite kapljicu nakon 7. puta, upitajte svog liječnika ili ljekarnika za savjet.



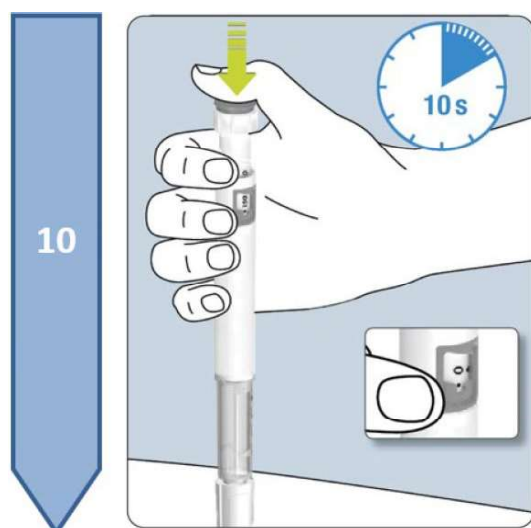
- Točke bez broja između oznaka za pomake od 10 mikrograma označavaju manje pomake od 5 mikrograma za namještanje doze.
- Namjestite dozu koju Vam je liječnik savjetovao okretanjem kotačića za odabir doze dok se ne pojavi propisana doza. Odabrana doza mora se poravnati s točkom na prozorčiću za doziranje. Ako je potrebno, ispravite dozu okretanjem kotačića za odabir doze prema gore ili dolje.
- Ako ne možete dosegnuti potrebnu dozu okretanjem kotačića za odabir doze, u Vašoj brizgatici možda nema dovoljno lijeka. Nemojte koristiti daljnju silu. Umjesto toga, nabavite novu brizgalicu.



- Dezinficirajte kožu na području ubrizgavanja alkoholnom maramicom prije ubrizgavanja.
- Ostavite da se područje osuši prije nego što ubrizgate lijek.
- Lijek morate ubrizgati supkutano (pod kožu). Liječnik će Vam reći gdje ga morate ubrizgati.
- Moguća mjesta injiciranja su trbuh (mjesto mora biti udaljeno više od 5 cm od pupka) ili na bedru.
- Ako su Vam potrebne dvije brizgalice, koristite različito mjesto primjene injekcije za svaku brizgalicu (npr. desna i lijeva strana trbuha ili desno i lijevo bedro).
- Nemojte injicirati u nadraženu, crvenu, s modricama, inficiranu kožu ili ako ima bilo kakve ožiljke.

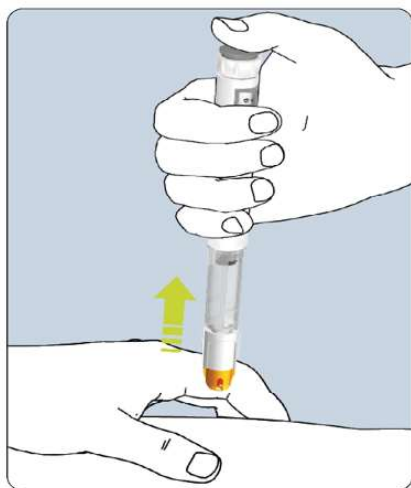


- Držite brizgalicu tako da su prozorčić za doziranje i naljepnica vidljivi tijekom primjene injekcije.
- Palcem i kažiprstom uhvatite kožu u nabor.
- Uvedite iglu pod pravim kutom, dok narančasta zaštitna navlaka na igli više ne bude vidljiva.



- Pritisnite potisni gumb do kraja, dok se oznaka „0” ne poravna s točkom na prozorčiću za doziranje.
- Lagano klikanje prestaje kada je primjena injekcije dovršena.
- Zadržite iglu u koži, a potisni gumb držite pritisnut do kraja.
- Polako brojite do 10. Nemojte podizati ni pomicati brizgalicu tijekom injiciranja.
- Ako prerano izvučete iglu, može se vidjeti kako iz igle istječe otopina. U tom slučaju nije primijenjena puna doza lijeka.

11

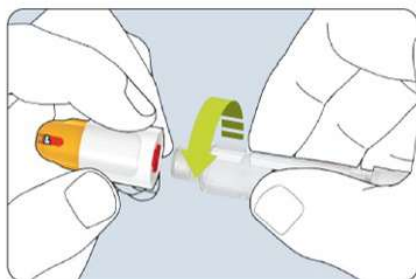


- Pažljivo izvucite iglu iz kože povlačenjem brizgalice ravno prema gore.
- Održavajte mjesto injiciranja čistim dok se ne zatvori mala rana od injekcije. Prema potrebi primijenite flaster.

Napomena:

- Narančasta zaštitna navlaka zaključava se automatski i sada vidljivi crveni indikator za zaključavanje pokriva iglu radi Vaše zaštite. Ako nije tako, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Nakon što izvucete iglu, na Vašoj koži može ostati mala kapljica tekućine. Ta je kapljica normalna i ne znači da niste primili punu dozu lijeka.

12

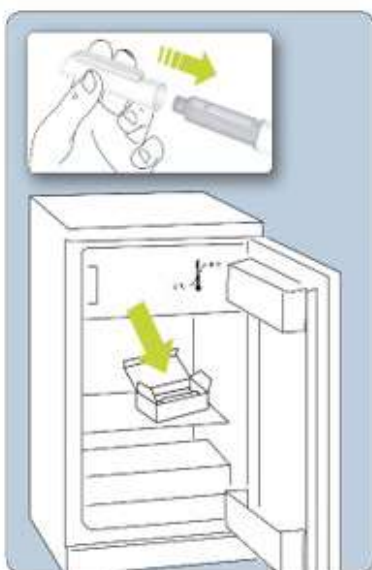


- Okrećite brizgalicu u smjeru suprotnom od kazaljke na satu te potom iglu zbrinite na odgovarajući način.

Napomena:

- Kad se igla odvije, još jedan crveni indikator za zaključavanje pokrije donju stranu igle radi dodatne sigurnosti.

13



Napomena: Vratite kapicu natrag na brizgalicu i učvrstite je.

Ponovna uporaba brizgalice:

- Liječnik će Vam reći možete li koristiti brizgalicu za drugu injekciju. U tom slučaju, stavite brizgalicu natrag u vanjsku kutiju i spremite je u hladnjak za sljedeću uporabu. Nemojte koristiti brizgalicu nakon 30 dana.

Zbrinjavanje brizgalice i igle:

- Bacite brizgalicu i iglu nakon uporabe u skladu s lokalnim propisima ili prema uputama liječnika ili ljekarnika.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Besremi 500 mikrograma/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici ropeginterferon alfa-2b

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Besremi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Besremi
3. Kako primjenjivati Besremi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Besremi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Besremi i za što se koristi

Besremi sadrži djelatnu tvar ropeginterferon alfa-2b, koji pripada skupini lijekova koji se zovu interferoni. Interferone proizvodi Vaš imunosni sustav kako bi se zaustavio rast stanica raka.

Besremi se koristi kao monoterapija (samo jedan lijek u terapiji) za liječenje policitemije vere u odraslih. Policitemija vera je vrsta raka krvi u kojem koštana srža proizvodi previše crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica i trombocita (stanica koje pomažu zgrušavanju krvi).

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Besremi

Nemojte primjenjivati Besremi

- ako ste alergični na ropeginterferon alfa-2b ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate bolest štitnjače koja se ne kontrolira lijekovima.
- ako imate ili ste imali teži psihički poremećaj (poput depresije ili misli o samoubojstvu ili ako ste se pokušali ubiti).
- ako ste nedavno imali teške probleme sa srcem (poput srčanog udara ili moždanog udara).
- ako imate ili ste imali autoimunu bolest (poput reumatoidnog artritisa, psorijaze ili upalne bolesti crijeva).
- ako ste imali transplantaciju organa te ako uzimate lijekove koji potiskuju Vaš imunosni sustav.
- ako uzimate telbivudin (lijek koji se koristi za liječenje infekcije hepatitisom B).
- ako imate uznapredovalu, nekontroliranu bolest jetre.
- ako imate tešku bolest bubrega (kada Vaši bubrezi rade s manje od 15 % svoje normalne mogućnosti).

Upozorenja i mjere opreza

Razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego počnete primjenjivati Besremi:

- ako imate bolest štitnjače.
- ako imate šećernu bolest ili visoki krvni tlak - liječnik Vas može poslati na pregled očiju.
- ako imate problema s jetrom - redovito ćete obavljati krvne pretrage za provjeru rada Vaše jetre ako ste na dugotrajnom liječenju lijekom Besremi.

- ako imate problema s bubrežima.
- ako imate psorijazu ili druge probleme s kožom koji bi se mogli pogoršati tijekom liječenja lijekom Besremi.

Nakon što ste započeli liječenje lijekom Besremi, razgovarajte sa svojim liječnikom:

- ako razvijete simptome depresije (poput osjećaja tuge, utučenosti i misli o samoubojstvu).
- ako razvijete znakove teške alergijske reakcije (poput otežanog disanja, piskanja ili koprivnjače) dok upotrebljavate lijek Besremi - u tom slučaju morate odmah potražiti liječničku pomoć.
- ako razvijete simptome prehlade ili drugih respiratornih infekcija (poput otežanog disanja, kašlja, vrućice i boli u prsima).
- ako imate promjene vida - morate se obratiti svom liječniku i odmah obaviti pregled očiju. Tijekom terapije lijekom Besremi mogu se pojaviti teški očni problemi. Vaš će liječnik obično provjeriti Vaš vid prije početka liječenja. Ako imate problema sa zdravljem koji mogu uzrokovati probleme s očima, poput šećerne bolesti ili visokog krvnog tlaka, liječnik treba provjeravati Vaš vid i tijekom liječenja. Ako se Vaš vid pogorša, liječnik može odlučiti prekinuti Vaše liječenje.

Poremećaji zubi i desni, koji mogu uzrokovati gubitak zubi, mogu se javiti kod primjene lijekova koji sadrže interferon. Osim toga, suha usta mogu oštetiti zube i sluznicu usta tijekom dugotrajnog liječenja lijekom Besremi. Morate četkati zube temeljito dva puta na dan te redovito odlaziti na stomatološke preglede.

Bit će potrebno određeno vrijeme da dosegnete svoju optimalnu individualnu dozu lijeka Besremi. Liječnik će odlučiti je li Vas potrebno liječiti drugim lijekom za postizanje ranog smanjenja broja Vaših krvnih stanica kako bi se spriječili ugrušci i krvarenje.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima jer nema dostupnih podataka o primjeni lijeka Besremi u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Besremi

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Nemojte primjenjivati Besremi ako uzimate telbivudin (za liječenje hepatitisa B), jer kombinacija tih lijekova povećava rizik od periferne neuropatije (utrnulosti, trnaca ili osjećaja pečenja u rukama i nogama). Recite svom liječniku ako se liječite telbivudinom.

Recite svom liječniku posebno ako uzimate bilo koje od sljedećih lijekova:

- teofilin (lijek koji se koristi za liječenje bolesti dišnog sustava poput astme)
- metadon (lijek koji se koristi za liječenje boli ili ovisnosti o opioidima)
- vortiooksetin ili risperidon (lijekovi koji se koriste za liječenje psihičkih poremećaja)
- lijekove protiv raka, poput onih koji zaustavljaju ili usporavaju rast krvotvornih stanica u koštanoj srži (npr. hidroksikarbamid)
- lijekove koji djeluju na središnji živčani sustav a koriste se za ublažavanje boli, pomažu kod poteškoća sa spavanjem ili imaju umirujuć učinak (npr. morfij, midazolam)

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Učinak lijeka Besremi tijekom trudnoće nije poznat. Primjena lijeka Besremi ne preporučuje se tijekom trudnoće. Ako ste žena u reproduktivnoj dobi, liječnik će raspraviti s Vama trebate li primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja lijekom Besremi.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Besremi u majčino mlijeko. Liječnik će odlučiti morate li prestati dojiti kada primjenjujete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte voziti ili upravljati strojevima ako se osjećate omamljeno, pospano ili smeteno dok se liječite lijekom Besremi.

Besremi sadrži benzilni alkohol

Ovaj lijek sadrži 5 mg benzilnog alkohola u svakih 0,5 ml. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet:

- ako ste trudni ili dojite.
- ako imate bolest jetre ili bubrega.

To je stoga jer se velike količine benzilnog alkohola mogu nakupljati u Vašem tijelu, što može uzrokovati nuspojave (zване „metabolička acidoza”).

Besremi sadrži polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži 0,025 mg polisorbata 80 u svakih 0,5 ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

Besremi sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenivati Besremi

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječnik će na temelju procjene Vaše bolesti odrediti dozu koja je prikladna za Vas. Uobičajena početna doza lijeka Besremi je 100 mikrograma svaka 2 tjedna. Liječnik će potom postupno povećavati Vašu dozu te je može prilagođavati tijekom liječenja. Liječnik će smanjiti Vašu početnu dozu na 50 mikrograma ako imate teške probleme s bubrežima.

Ovaj lijek je za supkutanu primjenu što znači da se injekcija primjenjuje u tkivo pod kožu. Nemojte primjenjivati injekciju u područje u kojem je koža nadražena, crvena, s modricama, inficirana ili s ožiljcima.

Ako si sami ubrizgavate lijek, dobit ćete jasne upute o tome kako ga pripremiti i injicirati.

Za sprječavanje prenošenja zarazne bolesti ne smijete nikada dijeliti napunjenu brizgalicu Besremi ni s kim, čak niti ako promijenite iglu.

Pojedinosti o tome kako pripremiti i injicirati Besremi nalaze se u uputama za uporabu. Pročitajte ih prije nego počnete primjenjivati lijek Besremi.

Ako primijenite više lijeka Besremi nego što ste trebali

Obavijestite svog liječnika čim je prije moguće.

Ako ste zaboravili primijeniti Besremi

Morate injicirati dozu čim se sjetite. Međutim, ako je prošlo više od 2 dana od propuštene doze, preskočite tu dozu i injicirajte sljedeću dozu kada za nju dođe vrijeme, prema uobičajenom rasporedu.

Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ako prestanete primjenjivati Besremi

Nemojte prekinuti uzimati Besremi prije nego što ste razgovarali sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite svom liječniku ako uočite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava tijekom liječenja lijekom Besremi:

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- promjene u srčanom ritmu (kada srce kuca vrlo brzo i neujednačeno)

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- pokušaj samoubojstva, misli o samoubojstvu
- gubitak vida koji može biti uzrokovan krvarenjem u mrežnici (mrežnica je sloj u oku osjetljiv na svjetlost) ili nakupljanjem masnoća u ili ispod mrežnice

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- gubitak vida koji može biti uzrokovan oštećenjem mrežnice (poput začepljenja krvnih žila oka) ili vidnog živca

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

- sljepoća
- poteškoće s disanjem uključujući nedostatak zraka, kašalj i bol u prsima, što može biti uzrokovano plućnim infiltratom, pneumonijom (plućnom infekcijom), hipertenzijom plućne arterije (visoki krvni tlak u krvnim žilama koje vode krv iz srca u pluća) te plućnom fibrozom (bolest pluća kod koje se formiraju ožiljci u plućnom tkivu)

Nuspojave s nepoznatom učestalošću (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- odvajanje mrežnice (mogu Vam se javiti problemi s očima uključujući promjene vida)

Druge nuspojave

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- smanjenje broja bijelih krvnih stanica (zvanih leukociti) i broja stanica koje zgrušavaju krv (zvanih trombociti)
- bol u zglobovima ili mišićima
- simptomi nalik gripi, umor
- u krvnim pretragama: porast enzima zvanog gama-glutamilttransferaza

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- infekcija dišnog sustava, curenje iz nosa ili začepljen nos, gljivične infekcije, gripa
- smanjenje broja ili veličine crvenih krvnih stanica
- povećanje ili smanjenje aktivnosti štitnjače, porast razine hormona koji stimulira štitnjaču, upala štitnjače
- porast razine triglicerida (vrste lipida) u krvi, smanjeni apetit
- agresivno ponašanje, osjećaj depresije, osjećaj tjeskobe, problemi s usnivanjem ili održavanjem sna, promjene raspoloženja, nedostatak energije ili motivacije
- glavobolja, osjećaj omaglice, smanjen osjet ili osjećaj dodira, pospanost, osjećaj trnaca i bockanja

- suhe oči
- oštećenje kapilara (vrlo malih krvnih žila) u tijelu
- problemi s disanjem
- proljev, mučnina, bol u trbuhu ili nelagoda, zatvor, suha usta
- poremećaj jetre, porast određenih jetrenih enzima (što se vidi u krvnim pretragama)
- svrbež, gubitak kose, osip, crvenilo kože, psorijaza, suha i ljušteća koža, akne, zadebljanje vanjskog sloja kože, pojačano znojenje
- poremećaj zvan Sjogrenov sindrom u kojem imunosni sustav tijela napada žlijezde koje proizvode tekućinu (poput suznih i žlijezda slinovnica), artritis, bol u rukama i nogama, bol u kostima, iznenadno, bolno zatezanje u mišićima
- vrućica, slabost, zimica, opći zdravstveni problemi, nadraženost ili crvenilo na mjestu primjene injekcije, gubitak tjelesne težine
- u krvnim pretragama: protutijela koja proizvodi imunosni sustav tijela, povišenje razine enzima zvanog laktat dehidrogenaza

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- infekcija i ponovna infekcija herpesom, bakterijske infekcije
- porast broja trombocita
- autoimuni poremećaj štitnjače, sarkoidoza (područja upaljenog tkiva u različitim dijelovima tijela)
- šećerna bolest
- napadaj panike, halucinacije (kada vidite ili čujete stvari koje nisu prisutne), osjećaj stresa, osjećaj nervoze, gubitak interesa za aktivnosti, noćna mora, razdražljivost, smetenost
- oštećenje živčanog sustava, migrena, mentalni poremećaji (zdravstveno stanje koje uključuje promjene u razmišljanju, emocijama ili ponašanju), smetnje vida ili osjeta, drhtave ruke
- nelagoda u oku, ekcem očnog kapka
- gubitak sluha, zvonjava u ušima (tinitus), osjećaj vrtoglavice (vertigo)
- poremećaji srca poput srčanog bloka (poremećaji električne aktivnosti srca), krvnih ugrušaka u krvnim žilama srca, propuštanje zalistka aorte
- visoki krvni tlak, smanjena opskrba krvlju određenih dijelova tijela, hematoma (nakupljanje krvi pod kožom), navala crvenila
- upala plućnog tkiva, kašalj, krvarenje iz nosa, grlobolja
- upala želuca, poremećaj trbušne stijenke, plinovi u crijevima, loša probava, bolno gutanje, krvarenje iz desni
- upala jetre, oštećenje jetre, uvećana jetra
- osjetljivost na sunčevu svjetlost, ljuštenje kože, poremećaj noktiju
- mišićna slabost, bol u vratu, bol u preponama
- upala mokraćnog mjehura, bolno mokrenje, pojačana potreba za mokrenjem, nemogućnost mokrenja
- problemi spolnog sustava
- bol ili svrbež na mjestu primjene injekcije, osjetljivost na promjenu vremena
- neakutna porfirija (poremećaj jetre kod kojeg se tvari koje se nazivaju porfirini nakupljaju u koži uzrokujući lokalna oštećenja kože, poput osipa, mjehurića, ranica ili nelagode, nakon izlaganja suncu)
- u krvnim pretragama: porast razine mokraćne kiseline, protutijela koja proizvodi imunosni sustav tijela protiv crvenih krvnih stanica

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- bipolarni poremećaji (promjene raspoloženja s epizodama tuge i uzbuđenja), manija (pretjerano uzbuđenje ili nerazumni entuzijazam)
- kardiomiopatija (bolesti koje zahvaćaju srčani mišić), angina pectoris (teška bol u prsištu kao rezultat začepljenja krvnih žila srca)
- zatajenje jetre

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

- idiopatska ili trombotična trombocitopenična purpura (pojačano stvaranje modrica, krvarenje, smanjen broj trombocita, anemija i ekstremna slabost)
- ishemija miokarda (smanjen dotok krvi u srčani mišić)

Nuspojave s nepoznatom učestalošću (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- Vogt-Koyanagi-Harada bolest (rijetka bolest koja može dovesti do gubitka vida, sluha te pigmentacije kože), teška alergijska reakcija
- promjena boje kože
- parodontalni (koji zahvaćaju desni) i dentalni poremećaji, promjena boje jezika

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Besremi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i vanjskoj kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Nakon otvaranja, napunjena brizgalica može se čuvati najdulje 30 dana u hladnjaku (2 °C – 8 °C) kada se čuva s kapicom na brizgalici i u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da se brizgalica čini oštećena, otopina zamućena, sadrži čestice ili pahuljice ili joj je boja različita od bezbojne do svijetložute.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Besremi sadrži

- Djelatna tvar je ropeginterferon alfa-2b.
Jedna napunjena brizgalica od 0,5 ml otopine sadrži 500 mikrograma ropeginterferona alfa-2b izmjerene na bazi proteina što odgovara 1000 mikrograma/ml.
- Drugi sastojci su natrijev klorid, polisorbit 80, benzilni alkohol, bezvodni natrijev acetat, ledena acetatna kiselina i voda za injekcije. Za benzilni alkohol, polisorbit 80 i natrij, pogledajte dio 2. „Besremi sadrži benzilni alkohol”, „Besremi sadrži polisorbit 80“ i „Besremi sadrži natrij”.

Kako Besremi izgleda i sadržaj pakiranja

Besremi je dostupan kao otopina za injekciju (injekcija) u napunjenj brizgalici. Jedna napunjena brizgalica sadrži 0,5 ml otopine. Dostupan je u pakiranjima koja sadrže 1 napunjenu brizgalicu i 2 igle za injekciju (tip: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Beč
Austrija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tél/Tel: +43 1 5037244

България

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Австрия)
Тел.: + 43 1 5037244

Česká republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Rakousko)
Tel: + 43 1 5037244

Danmark

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Østrig)
Tlf: + 43 1 5037244

Deutschland

AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH
Tel: + 49 89 99 740 7600

Eesti

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel: + 43 1 5037244

Ελλάδα

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Αυστρία)
Τηλ: + 43 1 5037244

España

AOP Orphan Pharmaceuticals Iberia S.L.U.
Tel: +34 91 449 19 89

France

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Autriche)
Tél: + 43 1 5037244

Hrvatska

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)
Tel: + 43 1 5037244

Ireland

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel: + 43 1 5037244

Ísland

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
(Austurríki)
Sími: + 43 1 5037244

Italia

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel: + 43 1 5037244

Lietuva

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)
Tel: + 43 1 5037244

Luxembourg/Luxemburg

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tél/Tel: + 43 1 5037244

Magyarország

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Ausztia)
Tel.: + 43 1 5037244

Malta

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (L-
Awstrija)
Tel: + 43 1 5037244

Nederland

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
(Oostenrijk)
Tel: + 43 1 5037244

Norge

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Østerrike)
Tlf: + 43 1 5037244

Österreich

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 5037244

Polska

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel.: + 43 1 5037244

Portugal

AOP Orphan Pharmaceuticals Iberia S.L.U.
Tel: + 34 91 449 19 89

România

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel: + 43 1 5037244

Slovenija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Avstrija)
Tel: + 43 1 5037244

Slovenská republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Rakúsko)
Tel: + 43 1 5037244

Suomi/Finland

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Itävalta)
Puh/Tel: + 43 1 5037244

Κύπρος

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Αυστρία)
Τηλ: + 43 1 5037244

Sverige

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Österrike)
Tel: + 43 1 5037244

Latvija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)
Tel: + 43 1 5037244

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Upute za uporabu

Pažljivo pročitajte ovu uputu prije nego počnete koristiti Besremi 500 mikrograma napunjenu brizgalicu. Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.

Liječnik ili ljekarnik će Vam pokazati kako upotrebljavati brizgalicu.

Besremi 500 mikrograma napunjena brizgalice može se upotrijebiti za ubrizgavanje doza od 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 i 500 mikrograma. Ista brizgalice može se koristiti dva puta, sve dok zbroj dviju doza ne premašuje 500 mikrograma.

Liječnik će Vam reći koju dozu lijeka morate uzimati. Zabilježite datume primjene Vaše injekcije i dozu prema uputama liječnika.

Čuvajte brizgalicu u vanjskoj kutiji u hladnjaku.

Izvadite brizgalicu iz hladnjaka 15 minuta prije primjene injekcije kako bi se zagrijala na sobnu temperaturu.

Nađite dobro osvijetljeno i mirno okruženje za primjenu injekcije.

Za primjenu svoje injekcije trebat ćete sljedeće:

- Besremi napunjenu brizgalicu
- iglu (tip: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm)
- alkoholnu maramicu (nije isporučeno)
- nije obavezno: flaster (nije isporučeno)

Besremi napunjena brizgalice isporučuje se s dvije igle. Uvijek upotrijebite novu iglu za svaku primjenu injekcije.

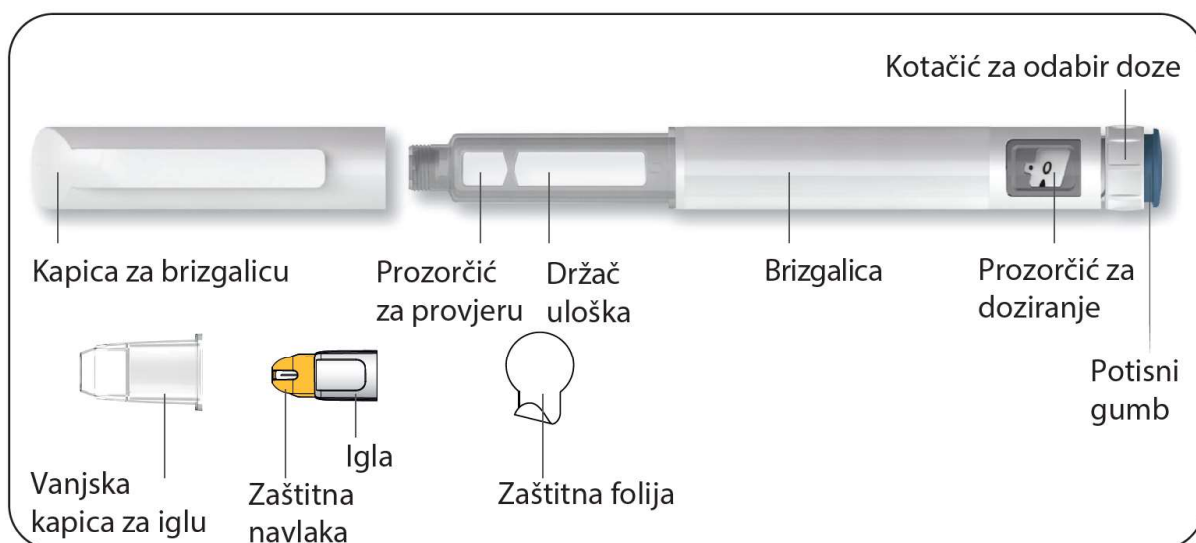
Napomena: Brizgalice se može koristiti i sa sljedećim vrstama igala:

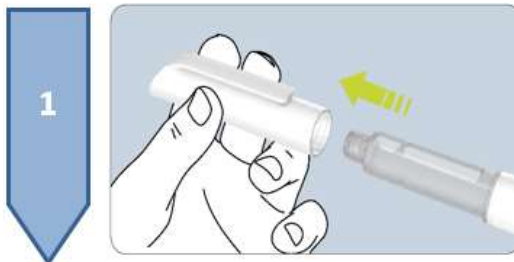
- igla za brizgalice Ultra-Fine, Micro-Fine ili embecta, 31 G × 8 mm

Ove igle mogu se kupiti zasebno. Ako želite koristiti bilo koje od ovih igala umjesto igala isporučenih u pakiranju, obratite se liječniku ili ljekarniku.

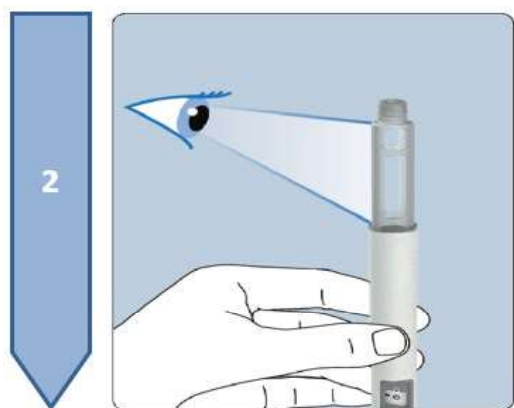
Nemojte koristiti brizgalice ako izgleda oštećena. Ako bilo kada tijekom uporabe brizgalice mislite da ste je možda oštetili (npr. ispuštanjem ili uporabom prekomjerne sile), nemojte više koristiti brizgalice. Uzmite novu brizgalice i počnite ispočetka.

Opis lijeka Besremi 500 mikrograma napunjene brizgalice

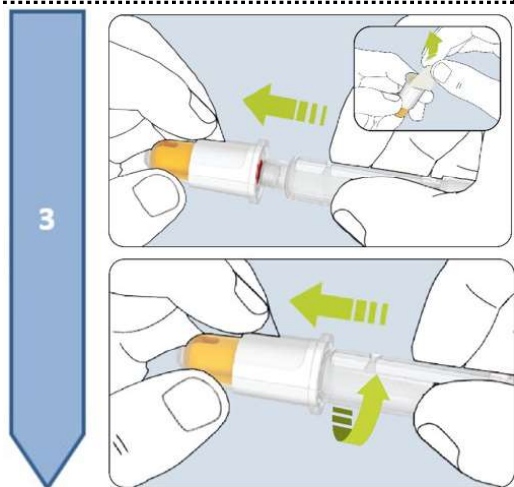




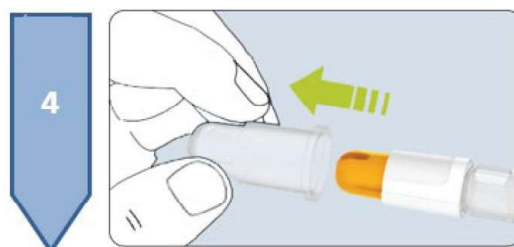
- Operite ruke prije uporabe lijeka Besremi.
- Provjerite rok valjanosti lijeka.
- Skinite kapicu s brizgalice.



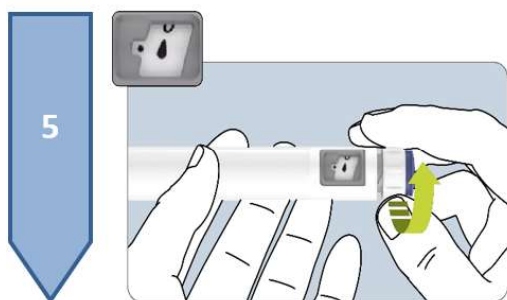
- Provjerite otopinu kroz prozorčić za provjeru smješten na držaču uloška.
- Nemojte koristiti brizgalicu ako je otopina zamućena, ima čestice ili pahuljice ili joj je boja različita od bezbojne do svijetložute.



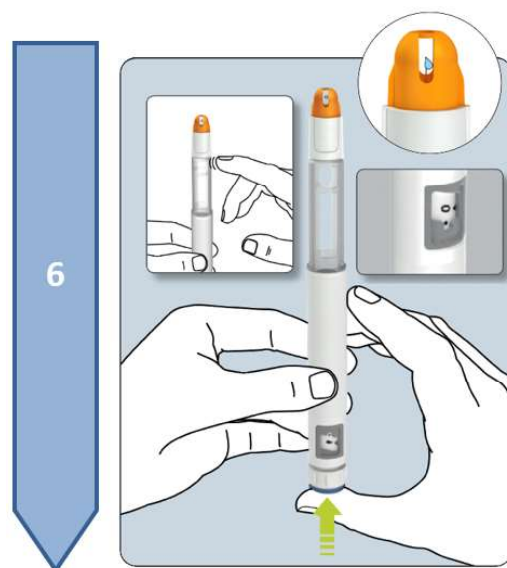
- Uzmite novu iglu i skinite zaštitnu foliju.
- Postavite brizgalicu ravno i centrirano na iglu kako biste spriječili izvijanje ili savijanje igle.
- Pazite da bude dobro pričvršćena.
- Zavrnite iglu na brizgalicu okretanjem brizgalice u smjeru kazaljke na satu uz lagani pritisak sve dok se ne zaustavi.



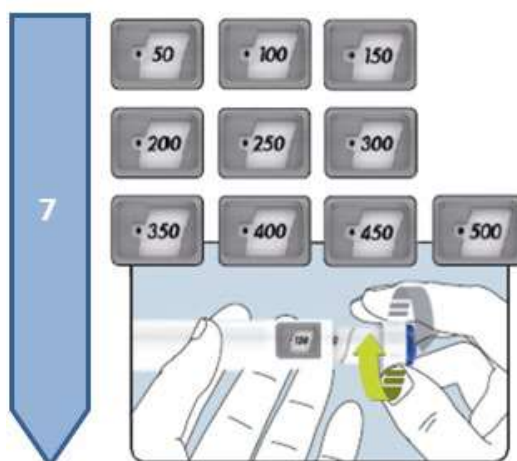
- Skinite vanjsku kapicu s igle.
- Nemojte stavljati vanjsku kapicu igle natrag na iglu sve dok niste injicirali lijek. Nemojte nikada dodirivati vrh igle.
- Ako ste već ranije upotrebljavali ovu Besremi 500 mikrograma napunjenu brizgalicu, nastavite izravno s korakom 7.
- Ako koristite ovu brizgalicu po prvi put, nastavite s pripremom brizgalice u koraku 5.



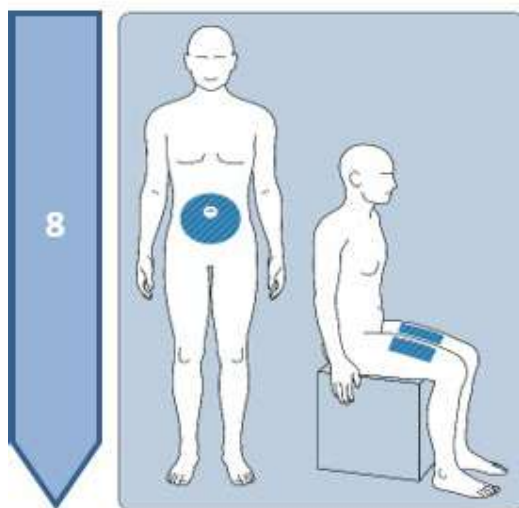
- Ako ovu brizgalicu upotrebljavate po prvi put, pripremite brizgalicu za injekciju tako što ćete okretati kotačić za odabir doze dok ne ugledate sličicu „kapljice“ i točku na prozorčiću za doziranje. Sličica „kapljice“ mora se poravnati s točkom na prozorčiću za doziranje.



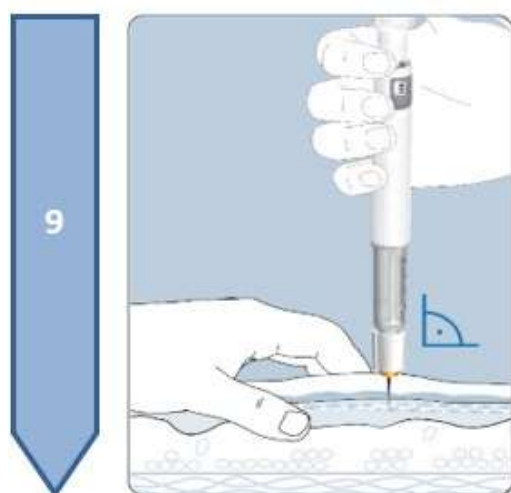
- Držite brizgalicu s iglom usmjerenom prema gore i provjerite je li prozorčić za doziranje okrenut prema Vama.
- Nemojte usmjeravati prema svom ili bilo čijem licu.
- Blago lupkajte brizgalicu (držač uloška) prstima kako biste omogućili da se svi mjehurići zraka podignu u vrh nosača uloška.
- Palcem pritisnite potisni gumb sve dok se oznaka „0“ ne poravna s točkom na prozorčiću za doziranje.
- Vidjet ćete promjene na prozorčiću između sličice „kapljice“ i oznake „0“ te ćete čuti lagano klikanje kad se gumb pomiče.
- Ako gledate kroz mali otvor na vrhu narančaste zaštitne navlake na igli, morali biste vidjeti kako se na vrhu igle pojavljuje kapljica tekućine.
- Ako ne vidite kapljicu na vrhu igle, ponovite korake 5. i 6. do šest puta, sve dok se kapljica ne pojavi.
- Ako ne vidite kapljicu nakon 7. puta, upitajte svog liječnika ili ljekarnika za savjet.



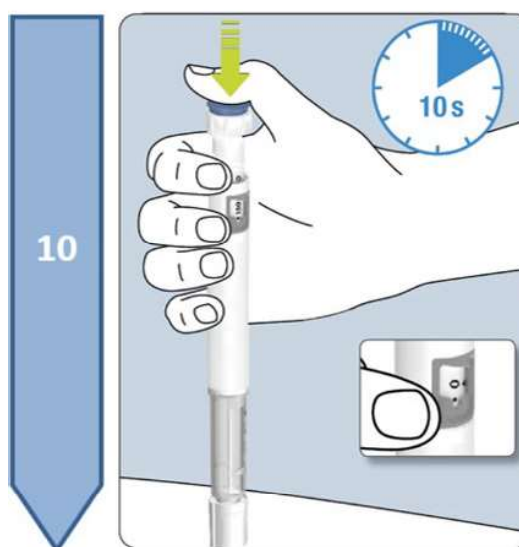
- Namjestite dozu koju Vam je liječnik savjetovao okretanjem kotačića za odabir doze dok se ne pojavi propisana doza. Odabrana doza mora se poravnati s točkom na prozorčiću za doziranje. Ako je potrebno, ispravite dozu okretanjem kotačića za odabir doze prema gore ili dolje.
- Ako ne možete dosegnuti potrebnu dozu okretanjem kotačića za odabir doze, u Vašoj brizgatici možda nema dovoljno lijeka. Nemojte koristiti daljnju silu. Umjesto toga, nabavite novu brizgalicu.



- Dezinficirajte kožu na području ubrizgavanja alkoholnom maramicom prije ubrizgavanja.
- Ostavite da se područje osuši prije nego što ubrizgate lijek.
- Lijek morate ubrizgati supkutano (pod kožu). Liječnik će Vam reći gdje ga morate ubrizgati.
- Moguća mjesta injiciranja su trbuh (mjesto mora biti udaljeno više od 5 cm od pupka) ili na bedru.
- Ako su Vam potrebne dvije brizgalice, koristite različito mjesto primjene injekcije za svaku brizgalicu (npr. desna i lijeva strana trbuha ili desno i lijevo bedro).
- Nemojte injicirati u nadraženu, crvenu, s modricama, inficiranu kožu ili ako ima bilo kakve ožiljke.

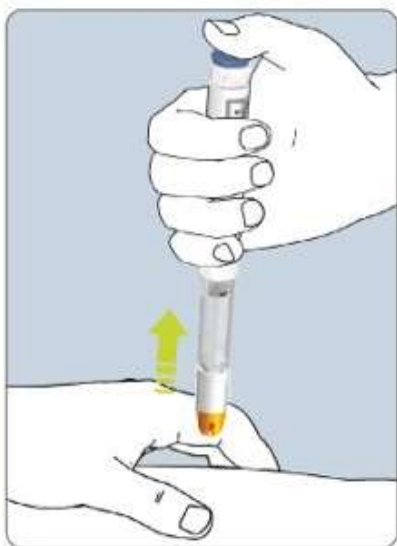


- Držite brizgalicu tako da su prozorčić za doziranje i naljepnica vidljivi tijekom primjene injekcije.
- Palcem i kažiprstom uhvatite kožu u nabor.
- Uvedite iglu pod pravim kutom, dok narančasta zaštitna navlaka na igli više ne bude vidljiva.



- Pritisnite potisni gumb do kraja, dok se oznaka „0“ ne poravna s točkom na prozorčiću za doziranje.
- Lagano klikanje prestaje kada je primjena injekcije dovršena.
- Zadržite iglu u koži, a potisni gumb držite pritisnut do kraja.
- Polako brojite do 10. Nemojte podizati ni pomicati brizgalicu tijekom injiciranja.
- Ako prerano izvučete iglu, može se vidjeti kako iz igle istječe otopina. U tom slučaju nije primijenjena puna doza lijeka.

11

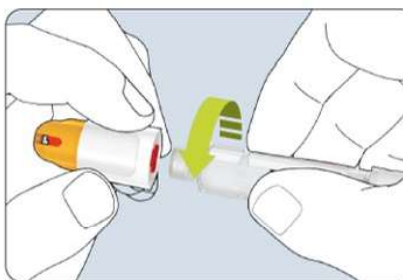


- Pažljivo izvucite iglu iz kože povlačenjem brizgalice ravno prema gore.
- Održavajte mjesto injiciranja čistim dok se ne zatvori mala rana od injekcije. Prema potrebi primijenite flaster.

Napomena:

- Narančasta zaštitna navlaka zaključava se automatski i sada vidljivi crveni indikator za zaključavanje pokriva iglu radi Vaše zaštite. Ako nije tako, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Nakon što izvučete iglu, na Vašoj koži može ostati mala kapljica tekućine. Ta je kapljica normalna i ne znači da niste primili punu dozu lijeka.

12

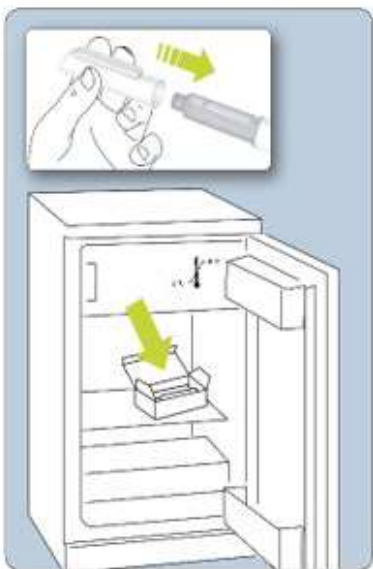


- Okrećite brizgalicu u smjeru suprotnom od kazaljke na satu te potom iglu zbrinite na odgovarajući način.

Napomena:

- Kad se igla odvije, još jedan crveni indikator za zaključavanje pokrije donju stranu igle radi dodatne sigurnosti.

13



Napomena: Vratite kapicu natrag na brizgalicu i učvrstite je.

Ponovna uporaba brizgalice:

- Liječnik će Vam reći možete li koristiti brizgalicu za drugu injekciju. U tom slučaju, brizgalicu stavite natrag u vanjsku kutiju i spremite je u hladnjak za sljedeću uporabu. Nemojte koristiti brizgalicu nakon 30 dana.

Zbrinjavanje brizgalice i igle:

- Bacite brizgalicu i iglu nakon uporabe u skladu s lokalnim propisima ili nakon uporabe prema uputama liječnika ili ljekarnika.